

RADIOGENE LÄSIONEN ALS BEGLEITREAKTIONEN IN
DER STRAHLENTHERAPIE. EINE SYNOPSIS KLINISCHER
ERGEBNISSE UND BESCHRIEBENER FÄLLE, DARGESTELLT
ENTLANG AUSGEWÄHLTER ORGANSYSTEME.

Christoph Thomas

München ~~1983~~
1984



AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

RADIOGENE LÄSIONEN ALS BEGLEITREAKTIONEN IN DER STRAHLENTHERAPIE.
EINE SYNOPSIS KLINISCHER ERGEBNISSE UND BESCHRIEBENER FÄLLE,
DARGESTELLT ENTLANG AUSGEWÄHLTER ORGANSYSTEME.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt an der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christoph Thomas

aus

Leipzig

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner

Mitberichterstatter: ———

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
<u>Einleitung</u>	6
Vorbemerkung: Maßeinheiten und Begriffe	7
 <u>I. Kapitel:</u> DIE RADIOGENE LÄSION GESUNDEN GEWEBES ALS UNERWÜNSCHTE FOLGEREAKTION BEI DER THERAPEU- TISCHEN APPLIKATION IONISIERENDER STRAHLUNG. ALLGEMEINER TEIL	9
1. Indikationen zur Strahlentherapie	9
2. Strahlenfolgereaktionen	10
a) Frühreaktionen	12
b) Spätreaktionen	12
3. Welche Faktoren bestimmen das Ausmaß radiogener Läsionen ?	14
4. Zur Abwägung von Vor- und Nachteilen strahlentherapeutischer Eingriffe	21
5. Ganzkörperbestrahlung	22
 <u>II. Kapitel:</u> AUSSERE HAUT UND HAUTANHANGSGEBILDE	24
1. Allgemeine Strahlenreaktion der Haut	24
a) Frühreaktion	24
b) Spätreaktion	27
2. Das Ausmaß der Strahlenreaktion be- stimmende Faktoren	29
3. Hautkrebs als Strahlenfolge	30
4. Hautreaktionen nach Megavolttherapie	32
5. Strahlenfolgen nach Hämangiomtherapie	33
6. Hautanhangsgebilde	35

<u>III. Kapitel:</u> STÜTZ- UND BINDEGEWEBE; MUSKULATUR	38
1. Knochen	38
2. Radiogene Neoplasmen des Stützgewebes	42
3. Bindegewebe	44
4. Muskulatur	45
 <u>IV. Kapitel:</u> ATEMSYSTEM	 46
1. Schleimhaut	46
2. Kehlkopf	46
3. Lunge	47
a) Exsudatives Stadium	47
b) Fibrotisches Stadium	49
c) Funktionelle und klinische Strahlen- folgeerscheinungen	53
d) Der Einfluß der Dosismenge sowie weiterer Faktoren	55
4. Pleura	59
 <u>V. Kapitel:</u> VERDAUUNGSTRAKT	 61
1. Mundhöhle	61
2. Ösophagus	64
3. Magen	64
4. Leber, Galle, Pankreas	67
5. Intestinum	69
a) Allgemeine postaktinische Reaktionen ..	69
b) Das Ausmaß der Strahlenreaktion be- stimmende Faktoren	72
c) Prognostische und therapeutische Gesichtspunkte	73
d) Intestinum tenue	74
e) Colon und Rektum	74

VI. Kapitel: UROGENITALSYSTEM 78

- 1. Niere 78
- 2. Ureter 82
- 3. Harnblase 82
- 4. Weibliches Genitale 89

VII. Kapitel: TERATOGENE UND GENETISCHE STRAHLENNOXEN 91

- 1. Kongenitale teratogene Strahlenerkrankungen 91
- 2. Postnatale Malignome und Leukämien bei praenataler Strahlenexposition 97
- 3. Die Frage nach dem Schwellenwert teratogener Strahlenmengen 98
- 4. Genetische Schäden 100

Zusammenfassung 104

Literaturverzeichnis

- Teil I: Herangezogene Originalliteratur 105
- Teil II: Übernommene Literaturzitate 116

Verzeichnis der Abbildungen 129

Verzeichnis der Tabellen 131

EINLEITUNG

Auf der Kenntnis der Strahlenwirkung auf den Organismus beruht der Versuch einer positiven Beeinflussung krankhafter Prozesse. Ionisierende Strahlen setzen Noxen, zerstören Zellorgane, Zellen, Gewebsabschnitte oder ganze Organe - je nach Dosierung. Damit ist die Möglichkeit gegeben, unerwünschte Gewebswucherungen zu treffen, ihr weiteres Wachstum und ihre Ausbreitung zu bremsen, sie ganz oder wenigstens teilweise zu vernichten.

Das ist jedoch ohne eine Schädigung gesunder Nachbarbereiche grundsätzlich nicht möglich. TWOMBLY prägte im Bezug auf Läsionen bei der Strahlentherapie des Collumcarcinoms den Satz:

"You can't make an omelet without breaking eggs; you can't destroy cancer without using an agent which to some extent destroys the surrounding normal tissue." (Man kann kein Omelett zubereiten, ohne Eier zu zerschlagen; man kann Krebs nicht vernichten, ohne dabei in einem gewissen Ausmaß das umgebene gesunde Gewebe zu zerstören) (198).

Die vorliegende Arbeit, die sich im wesentlichen auf neuere Ergebnisse klinischer Untersuchungen vornehmlich aus dem deutschen und dem angelsächsischen Sprachraum stützt, hat das Ziel, Untersuchungsergebnisse zusammenzufassen, die zur Beurteilung der therapeutischen Applikation ionisierender Strahlen praktisch relevant sind. Bei im jeweiligen Fall festgestellter Indikation soll sie die Seite der Kontraindikation aufzeigen, um voraussehbare Vor- und Nachteile gegeneinander abwägen bzw. zu erwartende Schäden, soweit möglich, von vornherein reduzieren zu helfen.

Die Strahlenfolgereaktionen sind im folgenden nicht nach den zur Bestrahlung führenden Indikationen, sondern systematisch nach dem betroffenen Organen und Organsystemen dargestellt, an denen sich die jeweiligen Folgeschäden manifestiert haben.

Angesichts des möglichen thematischen Umfangs konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die unerwünschten Folgereaktionen am individuellen Patienten nach Bestrahlung maligner Tumore mit Orthovolt-Röntgen-, Gammastrahlen- und Megaelektronenvolt-Bestrahlung. Die Strahlenfolgen bei der Therapie benigner Erkrankungen, bei Radionuklid-Inkorporationen in der Nuklearmedizin, bei der Röntgendiagnostik, sowie Fragen der genetischen Belastung der Gesamtbevölkerung werden zwar angesprochen, aber nicht in vergleichbarer Ausführlichkeit behandelt. Zugunsten einer eher exemplarisch-ausführlichen, statt einer in erster Linie auf vollständige Übersicht bedachten Darstellung erfolgte eine zusätzliche Konzentration auf ausgewählte Organsysteme, wie es aus der Themenstellung der folgenden Kapitel hervorgeht.

Vorbemerkung: Maßeinheiten und Begriffe

Entsprechend den Empfehlungen der ICRU (International Commission on Radiological Units and Measurements) von 1962 und der DIN (Deutsche Industrie-Norm) Nr. 6809 von 1963 sollen folgende im Text gebrauchte Maßeinheiten erläutert werden (74, 91).

Die Einheit der Energiedosis ist die "radiation absorbed dose", als Symbol "rad" bzw. "rd":

$$1 \text{ rad} = 10^{-2} \frac{\text{J}}{\text{kg}} \left[\frac{\text{Joule}}{\text{Kilogramm}} \right] = 100 \frac{\text{erg}}{\text{g}} .$$

Dabei heißt Energiedosis der Quotient aus der Strahlungsenergie, die einem bestimmten Volumen zugeführt wird und der Masse an Materie, die dieses Volumen enthält.

Die Einheit sowohl der Ionendosis als auch der Standard-Ionendosis ist das Röntgen, in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts auch



"internationales Röntgen" genannt - im Gegensatz zu einem damals noch gebräuchlichen "deutschen Röntgen". Das Symbol des Röntgen ist "R" bzw. "r":

$$1 \text{ R} = 2,58 \cdot 10^{-4} \frac{\text{C}}{\text{kg}} \left(\frac{\text{Curie}}{\text{Kilogramm}} \right).$$

Dabei ist die Ionendosis der Quotient aus der Ladung der Ionen eines Vorzeichens, die in einem bestimmten luftgefüllten Volumen durch die Strahlung unmittelbar oder mittelbar erzeugt werden und der Masse der Luft innerhalb dieses Volumens.

Die Standard-Ionendosis oder Elektronengleichgewichtsdosis ist die von einer Röntgen- oder Gammastrahlung erzeugte Ionendosis unter der Bedingung des Elektronengleichgewichts, d.h. daß die Summe kinetischer Energie der erzeugten Elektronen, die in das betreffende Volumen eintreten, gleich derjenigen der austretenden Elektronen ist.

Für Weichteilgewebe unter Orthovolt-Röntgenbestrahlung gilt:

$$1 \text{ R} = \text{annähernd } 0,95 \text{ rad.}$$

Die Einheit der biologisch wirksamen Dosis ist die "rad effective man", als Symbol "rem":

$$1 \text{ rem} = 1 \text{ rad} \cdot \text{RBW},$$

dabei ist RBW die "relative biologische Wirksamkeit" der betreffenden Strahlenqualität.

Die RBW für Orthovolt-Röntgen- und Gamma-Strahlen beträgt annähernd gleich 1, so daß für diese Strahlung gilt:

$$1 \text{ rem} = \text{annähernd } 1 \text{ rad.}$$

I. KAPITEL:

DIE RADIOGENE LÄSION GESUNDEN GEWEBES ALS UNERWÜNSCHTE FOLGEREAKTION BEI DER THERAPEUTISCHEN APPLIKATION IONISIERENDER STRAHLUNG. ALLGEMEINER TEIL

1. Indikationen zur Strahlentherapie

Neben der chirurgischen und zytostatischen Therapie ist die Strahlentherapie eine dritte wichtige Behandlungsform maligner Tumoren. In zahlreichen Fällen stellt sie eine Alternative zum operativen Vorgehen dar oder wird postoperativ eingesetzt, um das Risiko von Rezidiverkrankungen zu senken. Malignome stellen somit die weitaus häufigste Indikation einer Strahlentherapie dar.

Demgegenüber ist heutzutage die Anwendung ionisierender Strahlen bei benignen Tumoren und anderen benignen Erkrankungen deutlich zurückgegangen: Oft genug erwiesen sich die strahlenbedingten Folgeschäden als gravierender denn das Primärleiden selbst. Gutartige Geschwülste bei Kindern werden inzwischen überhaupt nicht mehr bestrahlt. Bei Erwachsenen werden sie nur noch dann einer Strahlenbehandlung zugeführt, wenn sie sich unmittelbar an der Körperoberfläche befinden.

Unter der Voraussetzung, daß diese strenge Indikationsstellung eingehalten wird, schreibt SCHULTE-BRINKMANN:

"In der Strahlenbehandlung gutartiger Erkrankungen, soweit eine solche heute noch indiziert ist, brauchen somatische Schäden nicht mehr aufzutreten, wenn man auf die Bestrahlung des ganzen Körpers - vor allem durch Radionuklide - mit Dosen von wesentlich mehr als einigen rad verzichtet, wenn man bei örtlich umschriebener Strahlenapplikation Dosen von einigen Hundert rad nicht überschreitet,

und wenn man im Kindesalter mit Rücksicht auf die hohe Strahlensensibilität des wachsenden Gewebes möglichst ganz von derartigen Maßnahmen absieht" (74, S. 1574).

Es sei ausdrücklich festgehalten, daß SCHULTE-BRINKMANN an dieser Stelle nur die somatischen, nicht die genetischen oder teratogenen Strahlenfolgen berücksichtigt.

Nur der Vollständigkeit halber sei auf die mit wesentlich niedrigeren Dosen operierende Strahlentherapie zur Analgesie von Schmerzen bevorzugt im Bereich des Bewegungsapparates hingewiesen, wobei das Für und Wider dieser weniger gebräuchlichen Therapieform im Rahmen dieser Arbeit nicht eigens diskutiert werden soll.

2. Strahlenfolgereaktionen

Die Geschichte und Kenntnis der schädigenden Wirkung ionisierender Strahlen auf den menschlichen Organismus ist so alt wie die Handhabung dieser Strahlen selbst.

In der ersten Zeit nach der Entdeckung der radioaktiven und Röntgenstrahlen, als über ihre biologische Wirkung noch völlige Unkenntnis herrschte, standen die heftigen Sofortreaktionen der Haut, die "Verbrennungen", an beobachteten Strahlenfolgen zahlenmäßig im Vordergrund. Erst im Laufe der Zeit, nachdem man gelernt hatte, den Umgang mit ionisierender Strahlung vorsichtiger zu gestalten, machten sich Spätschäden bemerkbar, die oft Jahre bis Jahrzehnte nach dem Kontakt mit dem ionisierenden Agens auftraten.

Am meisten betroffen zeigten sich naturgemäß diejenigen Personengruppen, die über längere Zeit hinweg einer ständigen Strahlenexposition ausgesetzt waren: Patienten, die chronisch bzw. mit höheren Dosen bestrahlt worden waren und Berufsgruppen, die jene Strahlung professionell handhabten. Unfreiwillig bieten gerade Röntgenologen, Kernphysiker und -techniker jener Ära eine Fülle

empirischen Materials, an dem eine radiogene Verursachung bzw. Mitverursachung auch statistisch überprüfbar ist.

MINNIGERODE und HAUBRICH (58) unterscheiden zwei grundsätzlich verschiedene Läsionstypen: "lokale" und "somatisch-stochastische" Strahlenfolgen, die sie wie folgt spezifizieren.

I. "Lokale Strahlenreaktionen":

- a) Unter direkt somatischen Wirkungen werden Lokalerscheinungen verstanden, die in erster Linie innerhalb des bestrahlten Areals auftreten. Sie haben zur Voraussetzung eine vorangehende Bestrahlung mit einer biologisch wirksamen Dosis oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts, wobei dieser von Gewebe zu Gewebe und von Patient zu Patient variiert.
- b) Verzögerte Strahlenreaktionen lokaler Art können auch durch Addition mehrerer unterhalb dieses Schwellenwerts gelegener, in zeitlichen Abständen verabreichter Strahlenmengen auftreten.
- c) Schließlich können lokale Reaktionen auch mittelbar, z.B. durch Strahleneinwirkung auf benachbarte Areale oder auf humorale oder vegetative Zentren ausgelöst werden.

So entwickeln sich postaktinische uretero-vesicale Ödeme zu-
meist auf Grundlage der Irritation des Vegetativums.

II. "Somatisch-stochastische Strahlenreaktionen":

Diese - im Angelsächsischen "late effects" genannt - sind statistisch zufällig verteilte, nicht zwangsläufig auftretende postirradiatorische Erscheinungen, welche nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorausgesagt und nur an ihrem statistisch gehäuften Auftreten nachgewiesen werden können. Ob dieses einem Schwellenwert unterliegt und ob die Relation zwischen eingestrahelter Dosis und Auftrittswahrscheinlichkeit linear verläuft, ist zumeist unbekannt.

2a) Frühreaktionen

Gebräuchlicher als die eben genannte Einteilung sind die Unterscheidungen zwischen Früh- und Spätreaktionen, sowie die zwischen rasch reversiblen und chronischen Strahlenfolgen.

Bestrahlungen ab einer bestimmten Größenordnung setzen akute Gewebsprozesse, die sog. Frühreaktionen, in Gang, welche - je nach wirksamer Bestrahlungsdosis - mikroskopisch und humoral spätestens innerhalb von Stunden, makroskopisch innerhalb weniger Tage nachweisbare bzw. sichtbare Folgen zeitigen.

An der Körperoberfläche und an den Schleimhäuten ähneln die Strahlenfrühreaktionen Verbrennungen ersten, zweiten und dritten Grades, während das intestitielle Ödem die typische akute Strahlenantwort im Körperinnern gelegener solider Organe darstellt. Die Strahlennoxie setzt ein komplexes Geschehen von zytologischen, histologischen und humoralen Schädigungs- und Restitutionsprozessen in Gang, welche teils gleichzeitig, teils nacheinander ablaufen. Die applizierte Strahlendosis sowie im folgenden benannte weitere Faktoren entscheiden über Verlauf und Ausmaß dieser Prozesse sowie insbesondere darüber, ob die jeweilige akute Strahlenfolgereaktion zumindest zunächst zur restitutio ad integrum führt oder unmittelbar in das Studium eines chronischen Defekts übergeht.

2b) Spätreaktionen

Unter Spätreaktionen werden diejenigen postirradiatorischen Erscheinungen verstanden, die sich zeitlich nicht unmittelbar, sondern erst Monate, Jahre oder gar Jahrzehnte nach der Strahleneinwirkung entweder aus dem Gesunden heraus oder auf dem Boden vorangegangener, evtl. noch persistierender und zumeist geringgradigerer Frühschäden entwickeln. Die Mehrzahl dieser Spätreaktionen treten allerdings im Zeitraum von etwa 9-18 Monaten nach der

Strahlentherapie auf und können über Jahre hinweg fortbestehen und in ihrem Verlauf sogar noch fortschreiten (11).

Die Hauptformen dieser Spätreaktionen sind:

- a) fibrosierende, im Extrem zur Atrophie oder zur anelastischen Fibrose führende,
- b) ulcerierend-nekrotisierende und
- c) neoplastische Gewebsprozesse.

Die Klassifikation als "Spätreaktionen" bezieht sich also streng genommen nur auf den Zeitpunkt des Auftretens und weder auf den Schweregrad, noch auf die Dauer der Strahlenantwort, wenn auch dieser Begriff "Spätreaktion" von zahlreichen Autoren mit dem der chronisch-persistierenden Strahlenfolge synonym gebraucht wird. Denn zum einen zeigen Spätreaktionen fast durchweg längere Verläufe als Frühreaktionen; zum anderen ist das Auftreten einer Spätreaktion in der Regel Ausdruck einer stärkeren Schädigung als eine alleinige Frühreaktion. Ob z.B. ein akutes interstitielles Ödem eine anschließende Bindegewebsvermehrung zur Folge hat und ob diese Fibrosierung auf die Dauer bestehen bleibt oder gar in eine anelastische Fibrose übergeht, hängt vor allem vom Ausmaß der Schädigung ab.

Strahleninduzierte Kanzerogenesen sind durchweg Spätreaktionen und stellen gleichzeitig ein wichtiges Beispiel der oben von MINNIGERODE und HAUBRICH als "somatisch-stochastisch" bezeichneten Strahlenreaktionen dar, welche nur mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit auftreten, aber nicht für den Einzelfall im Voraus prognostiziert werden können. Postaktinische Neoplasmen können zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Bestrahlung auftreten; eine Latenzzeit von 54 Jahren (!) ist beobachtet (11). Es ist daher anzunehmen, daß für eine derartige Latenzzeit keine zeitliche Obergrenze existiert.

Die Wahrscheinlichkeit einer postaktinischen Tumorentstehung scheint mit wachsender Dosis zu steigen (175a). Da andererseits ein Dosis-Schwellenwert bei der Strahleninduktion von Malignomen und Leukämien nicht nachgewiesen ist und wohl auch nicht zu

bestehen scheint, muß jede auch noch so geringe ionisierende Strahlung für potentiell kanzerogen und leukämogen gelten.

Auch für die teratogene Wirkung ionisierender Strahlen - ebenfalls ein stochastischer Prozeß - scheint kein Schwellenwert zu existieren (s. Kapitel VII).

3. Welche Faktoren bestimmen das Ausmaß radiogener Läsionen ?

Bei allen Strahlenfolgeraktionen haben folgende Parameter der Therapie Einfluß auf den Zeitpunkt und vor allem das Ausmaß entstehender Komplikationen:

1. Gesamtdosis,
2. Gesamtdauer,
3. Einzeldosis,
4. Zahl der Einzelexpositionen,
5. Zeitlicher Fraktionierungsabstand,
6. Dosisleistung,
7. Strahlenqualität,
8. Feldgröße und -form,
9. Feldlokalisation und Art der exponierten Gewebe,
10. Vorschädigungen und Begleitnoxen,
11. GewebsumlieuKomponenten, psychosomatische und konstitutionelle Faktoren.

Die Gewebsreaktion, früh wie spät, nimmt zu mit der eingestrahlten Gesamt- wie Einzeldosis, mit der Gesamtdauer und der Zahl der Einzelbestrahlungen, mit der Dosisleistung und dem exponierten Gewebsvolumen, mit abnehmendem Fraktionierungsabstand. Diese Größen sind nicht unabhängig voneinander variierbar; liegt z.B. die Gesamtbestrahlungszeit fest, dann läßt eine bestimmte Anzahl an Einzelexpositionen nur einen bestimmten Fraktionierungsabstand zu.

Je niedriger die Einzeldosis und je länger der Zeitabstand bis zur nächsten Einzelexposition, desto weitgehender verläuft die jewei-

lige Regeneration. Dieser Prozeß von Strahlennoxen und nachfolgender Regeneration läßt sich jedoch nicht unbegrenzt wiederholen; denn bei einigen höher differenzierten Zellarten vollzieht sich die Vermehrungs- und damit die postaktinische Restitutionsgeschwindigkeit stark verzögert. Von diesen Zellpopulationen wird mit jeder Einzelexposition ein gewisser Anteil ausgeschaltet (21). Nach einer bestimmten Gesamtbestrahlungsdauer ist die Gewebstoleranzgrenze erreicht. Bei gegebener Gesamtdosis existiert also in der Relation zwischen Dosishöhe und Zeitabstand der Einzelbestrahlungen einerseits und Gesamtbestrahlungsdauer und Expositionszahl andererseits ein Optimum. Von diesem Optimum sollte nur soweit abgewichen werden, bis ein ausreichender therapeutischer Erfolg verbürgt ist. Eine ausführliche Darstellung der Dosis- und Zeitabhängigkeit der Strahlenfolgen findet sich bei JENNINGS und ARDEN (144).

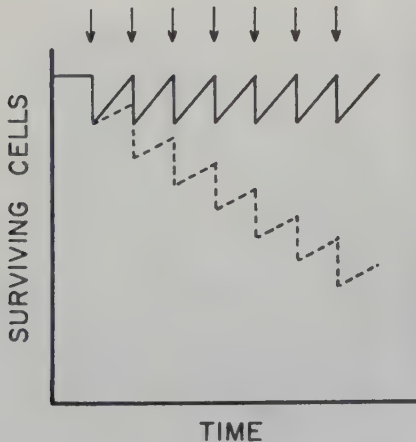


Abb. 1: Zwei Zellsysteme gleicher Strahlensensibilität, aber unterschiedlicher Proliferationsrate. Die Anzahl der langsamer proliferierenden Zellen (gestrichelt) wird von Bestrahlung zu Bestrahlung (durch Pfeile dargestellt) gegenüber der stärker proliferierenden Population (ausgezogen) vermindert. Nach OLIVER (169).

Eine längere Restitutionsdauer von Tumorzellen nach einem Strahleninsult ist eine Hypothese zur Erklärung der therapeutisch genutzten höheren Strahlensensibilität des Tumors unter fraktionierter Strahlenapplikation (s. vorangegangene Abbildung). Zur selektiven Vernichtung des Tumorgewebes käme es nach dieser Hypothese durch einen Fraktionierungsabstand, der nur die Erholung der gesunden Zellen, nicht aber die der Tumorzellen ermöglicht.

Anhand der folgenden Abbildung läßt sich am Beispiel der Haut erkennen, wie die Gewebestoleranz gegenüber einer gegebenen Strahlendosis zunimmt, wenn die Gesamtbestrahlungsdauer, d.h. auch der zeitliche Fraktionierungsabstand zwischen den Einzelexpositionen zunimmt.

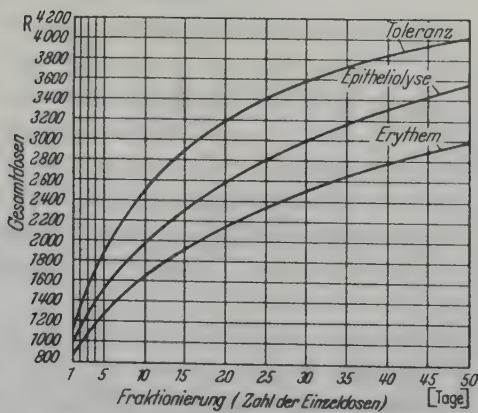


Abb. 2: Die Gewebstoleranz größerer strahlenexponierter Hautfelder in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdauer, dargestellt an verschiedenen Schädigungsgraden im Rahmen der Frühreaktion. Nach STRANDQUIST, sowie WACHSMANN und DIMOTSIS aus NIKLAS und WACHSMANN (63).

Die Gewebsantwort variiert auch mit der unterschiedlichen Strahlensensibilität einzelner Gewebe und Organe. Als allgemeine Regel gilt, daß eine bestimmte Applikation ionisierender Strahlung z.B. die Mitoserate umso stärker senkt, je höher der Differenzierungsgrad der exponierten Zellen und Gewebe ist (67). Eine Übersicht über die Gewebstoleranz verschiedener Organe gibt die folgende Tabelle.

Tab. 1: Toleranzdosen normaler Gewebe. Nach FRIEDMAN (133).

ORGAN:	HERDDOSIS (rad):	GESAMTBESTRAHLUNGSDAUER (Wochen):
Magen	3.500	5 - 9
Colon transversum	4.500	5 - 9
ZNS	5.000	5 - 9
Dünndarm	4.200	5 - 9
Rektum	8.000	5 - 9
Eine Niere		
(Teilbestrahlung)	5.000	5 - 9
Beide Nieren		
(Gesamtbestrahlung)	2.500	5 - 9

Mit der Einführung der Gammastrahlen- und Megaelektronenvolt-Therapie sowie deren Kombinierung mit Bewegungsbestrahlung gelang in den letzten Jahrzehnten ein Durchbruch in der Optimierung der zeitlichen und örtlichen Dosisverteilung. Dadurch konnte das Ausmaß und die Häufigkeit radiogener Begleitläsionen gegenüber der Stehfeldmethode mit Orthovolt-Röntgen drastisch verringert werden. Standen früher - durch die Anwendung der letztgenannten Therapie - hauptsächlich oberflächliche Hautschäden mit Haarverlust und Teleangiektasien quantitativ ganz im Vordergrund, so sind heute - nach

dem weitgehenden Verlassen dieser Methode - viel häufiger Gewebe in tieferen Körperschichten von den Läsionen betroffen: Subcutis, Muskulatur, Knochen und Viscera.

Man unterscheidet zwischen der Dosis, welche die Haut im Rahmen einer Strahlenexposition erhält, der sog. "Oberflächendosis" (OD), und derjenigen am Ort des Krankheitsgeschehens, der "Herddosis" (HD). Während für den therapeutischen Effekt bei Bestrahlung eines im Körperinnern gelegenen Malignoms die Herddosis die entscheidende Größe ist, kommt es bezüglich der Komplikationsrate u.a. darauf an, die Oberflächendosis möglichst gering zu halten.

Bei der Hochvolttherapie macht die Oberflächendosis teilweise nur 50-80 % der Maximaldosis aus, während sie bei konventioneller Therapie unter sonst gleichen Bedingungen etwa das Doppelte der Herddosis beträgt (50).

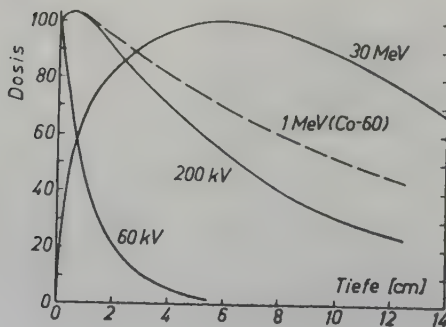


Abb. 3: Tiefendosiskurven im Wasser für verschiedene Strahlenergiebereiche. Nach LISSNER (50).

Bei der Elektronenstrahlung findet sich kein Aufbaueffekt; dafür ist der Dosisabfall bis zu einer Tiefe von maximal 10 cm - je nach Energie - sehr gering und erfolgt erst dann steil (50).

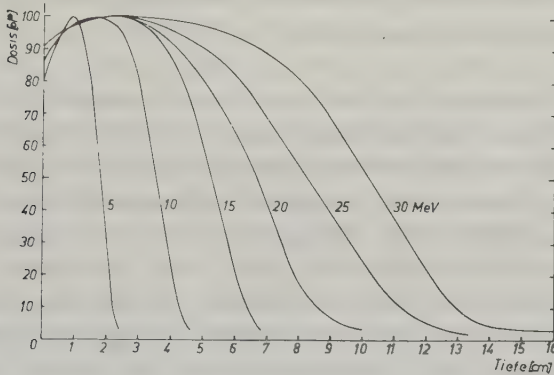


Abb. 4: Tiefendosiskurven in Plexiglas für verschiedene Elektronenenergien. Nach LISSNER (50).

Aus der Oberflächendosis, dem Dosisverlauf im Gewebe - der "Tiefendosiskurve" der jeweils verwandten Strahlenqualität - und aus der anatomischen Lage eines exponierten Organs gelingt es, die an dieser Stelle wirksame Herddosis zu berechnen. Die empirische Erfahrung lehrt, welcher Herddosis welche spezifische Reaktionsweise der jeweils betroffenen Gewebe entspricht.

Die unterschiedliche Dosisverteilung im Raum wird durch die sog. "Integraldosis" dargestellt; diese ist für das Ausmaß des Strahleninsults wichtiger als die Herddosis oder die Oberflächendosis für sich genommen, weil die Integraldosis ein Maß für die Gesamtheit an absorbierter Strahlenenergie darstellt.

Kombinationsschäden treten dann auf, wenn die radiogene Läsion z.B. mit einem Infektionsgeschehen zusammentrifft - denn die Bestrahlung schwächt die Widerstandskraft eines Gewebes erheblich - oder sich an der Stelle einer verstärkten mechanischen Beanspruchung abspielt. Die Haut am Lippenwinkel oder an der rima ani sind solche loci minoris resistentiae, welche für mechanisch bedingte Kombinationsschäden prädestiniert sind (2).

Eine Bestrahlung kann die Gewebsreaktion gegenüber Medikamenten verändern, ebenso wie diese ihrerseits die Gewebsreaktion gegenüber ionisierender Strahlung. Salbengrundlagen und Konservierungszusätze können, lokal appliziert, die postaktinische Reaktion heftig verstärken (6). DTPA soll ein wirksames Antidot bei der Prophylaxe und Therapie von Schäden durch inkorporierte Radionuklide sein, wobei die Anwendungsdauer von DTPA umso längere Zeit erfolgen muß, je länger der Zeitpunkt der Inkorporation zurückliegt (11a).

Der Restitutionsprozeß des Gewebes an der Stelle eines radiogen zerstörten Tumors hängt auch von der Art dieses Tumors ab. Infiltrierend wachsende Tumoren hinterlassen Defekte, deren Größe in der Regel der Tumorausdehnung in etwa entspricht; ulcerierend wachsende Tumoren hinterlassen eine Narbe, während exophytisch wachsende postaktinisch meist ohne merkliche Narbenbildung verheilen (2).

Eine wichtige, aber bislang noch wenig untersuchte Rolle spielt der Einfluß der individuell verschiedenen Disposition des jeweiligen Patienten. Frauen sollen gegenüber einem Strahleninsult anfälliger sein als Männer (110a); Schwächigkeit im Habitus sowie eine ausgeprägte Hautempfindlichkeit gehen mit einer erhöhten Strahlensensibilität parallel (154a). Diabetiker zeigten gegenüber Nichtdiabetikern bei der Irridation von Blase und Rektum häufiger schwere Reaktionen (68) - ein möglicher Hinweis auf die Wichtigkeit einer intakten Struktur der Blutgefäße für die postaktinische Restitution.

4. Zur Abwägung von Vor- und Nachteilen strahlentherapeutischer Eingriffe

Bei der Aufgabe, unerwünschte Folgen einer Strahlentherapie möglichst gering zu halten, gilt es in jedem Fall, wo das Krankheitsgeschehen als solches eine Strahlentherapie indiziert erscheinen läßt, zunächst einmal von vornherein sorgfältig abzuwägen, ob die Chancen und die Bedeutung einer Heilung für den Patienten größer sind als das Ausmaß und die Gefahr einer möglicherweise durch die Therapie gesetzten bleibenden Noxe.

Es lassen sich drei Bedingungen formulieren, die bei der Malignomtherapie mit ionisierender Strahlung allgemein Anwendung finden sollten:

1. Ein Therapieerfolg muß hinreichend verbürgt sein. Dies verbietet z.B. zumeist, die Tumorvernichtungsdosis am Ort des Malignoms zu unterschreiten.
2. Die Komplikationen dürfen an Schwere das Primärleiden nicht übertreffen.
3. Innerhalb dieses Rahmens sollen die Komplikationen möglichst gering sein.

Da sich in der Regel die Reaktion des Organismus nicht exakt voraussagen läßt, wird man in praxi vor allem Wahrscheinlichkeiten abzuwägen haben.

Je fortgeschrittener also das Stadium des zu behandelnden Karzinoms, desto höher muß die angewandte Strahlenmenge sein, um einen therapeutischen Erfolg zu verbürgen; desto höher ist naturgemäß die Komplikationsrate. Es liegt auf der Hand, daß innerhalb bestimmter Dosisbereiche eine höhere Komplikationsrate mit einer besseren Tumorheilungsquote parallel gehen kann. GAUWERKY (135a) fand nach Portiokarzinombestrahlungen deutlich bessere Tumorheilungen unter denjenigen Patientinnen, die postaktinische Läsionen aufwiesen, als unter denjenigen, bei denen keine Begleitschäden aufgetreten waren.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß die Regenerationsfähigkeit von strahlenexponiertem Gewebe stets mehr oder weniger deutlich verringert ist, was seinerseits eine relative oder absolute Kontraindikation gegenüber nachfolgenden chirurgischen Eingriffen, insbesondere solchen von plastischem Charakter, darstellt. Z.B. ist Bindegewebe nach Bestrahlung mit Telekobalt zunächst noch weich und operabel; dann fibrosiert es im raschen Verlauf und verunmöglicht meist das anatomische Operieren (67). Eine Dosis von 6000 r zerstört schließlich den für eine Wundheilung wesentlichen Kapillarkreislauf vollständig; solches Gewebe darf also bei einer Operation nicht berührt werden (67).

5. Ganzkörperbestrahlung

In beschränktem Umfang wird in der Strahlentherapie eine Bestrahlung des gesamten Körpers vorgenommen. Mögliche Indikationen für eine Ganzkörperbestrahlung sind hämatologische Erkrankungen, bei denen die Totalbestrahlung mit so geringen Dosen erfolgt, daß eine wesentliche Schädigung des Organismus nicht eintritt. Eine andere Indikation stellt die Aufgabe einer Immunsuppression dar, wo die Dosis die letale Höhe dann überschreiten kann, wenn dem bestrahlten Patienten anschließend Knochenmark transplantiert wird.

Aufgrund des Körpervolumens bewirkt bei Ganzkörperbestrahlungen bereits eine geringe Oberflächen- eine hohe Raumdosis: Eine Oberflächendosis von 1 R ergibt mit einer Fehlerbreite von $\pm 10\%$ eine Raumdosis von 0,60 rad pro kg Körpergewicht. In anderen Worten: Wenn bei einem 70 kg schweren Patienten eine Gesamtkörperbestrahlung mit einer Oberflächendosis von 100 R appliziert wird, ergibt sich eine geschätzte Raumdosis von 4.200 rad (86). Diese Dosis darf ohne anschließenden Knochenmarkersatz auch bei längerer Fraktionierung nicht überschritten werden (86). Oberflä-

chendosen von 200 R sind bereits zu einem erheblichen Prozentsatz, solche von 600 R - z.B. bei Strahlenunfällen - mit Sicherheit letal (63, 86).

Bei der Ganzkörperbestrahlung ist die Reaktion eines bestimmten Organs zumeist deutlich größer als bei isolierter Applikation derselben Dosis auf dieses Organ. Zur Erklärung nimmt man eine postirradiatorische Änderung des inneren Mileaus an (86), welche über die direkt einfallende Strahlung hinaus eine zusätzliche Noxe bewirken bzw. die Restitution erschweren könnte. Ähnliche Prozesse der Änderung des inneren Mileaus dürften auch der Beobachtung zugrunde liegen, daß sich postaktinisch Metastasen zurückbildeten, die gar nicht innerhalb des bestrahlten Areals gelegen hatten (86).

II. Kapitel:

KÜSSERE HAUT UND HAUTANHANGSGE- BILDE

1. Allgemeine Strahlenreaktion der Haut

Jede Strahlentherapie, sei sie auf oberflächliche oder auf im Innern gelegene Krankheitsherde gerichtet, trifft die Körperoberfläche: Epidermis, Corium und Subcutis. Die Strahlenfolgezustände an der äußeren Haut sind, weil klinisch unmittelbar festzustellen, am besten bekannt und beschrieben. Sie erlauben zumindest in qualitativer Hinsicht eine modellhafte Vorstellung der verschiedenen Reaktionen eines bestrahlten Gewebes überhaupt. Das jeweilige Ausmaß der Hautreaktion, das mit der abgegebenen Strahlenmenge, der Oberflächendosis (OD), korreliert, gestattet einen gewissen Aufschluß über die Strahlenantwort innerer Gewebe und Organe.

1a) Frühreaktion

Nach oder schon im Verlauf der Bestrahlungsserie setzt die Frühreaktion ein, die sich nach ESSEN (21) in vier Schweregrade einteilen läßt:

1. Schwellenwert-Erythem: sichtbare Rötung infolge Vasodilatation;
2. Radiodermatitis sicca: trockene Hautabschälung, Ablösung der oberen Epidermisschichten;
- 3a. Radiodermatitis acuta bullosa: Blasenbildung innerhalb der Epidermis und des Coriums;
- 3b. Radiodermatitis acuta erosiva: nasse Hautabschälung, Exudation und Ablösung der tiefen Epidermisschichten;

4. Radiodermatitis acuta gangraenosa: Nekrose und Ulceration, irreversible Zerstörung der Cutis.

Als Toleranzgrenze wird allgemein der frühe dritte Grad angesehen. Dies gilt jedoch nur in Bezug auf die frühe Gewebsantwort. Mit schweren Strahlenspätfolgen ist bereits unterhalb dieser Grenze zu rechnen.

Eine radiogene Dermatitis kann sich u.U. weit über das eigentliche Bestrahlungsfeld hinaus entwickeln (6). Die epidermalen Strukturveränderungen treten vor allem zum Zeitpunkt des sog. Mittel- und des Späterythems (s.u.) auf.

Histologisch ähnelt die Hautreaktion auf Strahleneinwirkung der Hautreaktion auf andere Noxen (21). Bereits Dosen von 5 - 23 R bewirken innerhalb einer Stunde ein rapides Absinken der Mitoserate (15). Dem folgt - nach Dosen von 1000 - 4000 rad - eine dreibis sechstägige Periode der dermalen Hyperämie. Fibroblasten und Histiozyten zeigen eine lebhafte Zellteilungs- und Wanderungsaktivität, wobei sich die letzteren vermutlich weiter in Fibroblasten und Endothelzellen differenzieren und damit zur Kapillarsprossung beitragen.

Innerhalb des Epithels finden zelluläre Zerfalls- und Erholungsprozesse nebeneinander statt, wobei die Restitution - erkenntlich an erhöhter Mitoserate - mit zunehmendem Abstand vom Bestrahlungszeitpunkt immer mehr Zellen erfaßt (21).

Die Haut- und die Gefäßreaktionen nehmen einen wellenartigen Verlauf, erkennbar an zeitlich wechselnden qualitativen und quantitativen Unterschieden (6). Nach Dosen von 600 - 1200 R tritt etwa am 1.- 4. Tag das Früherythem, am 8.-22. Tag das Mittelerythem, am 24.-51. das Spät- oder Haupterythem und um den 60. Tag herum bisweilen eine weitere Erythemwelle auf (15).

Neben der verstärkten Stoffwechselaktivität der strahlengetroffenen Cutis ist die epidermale und die subepidermale Antwort in unmittelbarer Nachbarschaft der bestrahlten Region für die Geschwin-

digkeit und das Ausmaß der Wundheilung entscheidend. Vermutlich durch spezifische Gewebshormone stimuliert, beginnen die teilungsfähigen Zellen der generativen basalen Epidermisschicht und die Fibroblasten und Histiozyten des Coriums im Bereich der Strahlengrenze lebhaft zu proliferieren und wandern mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit bis zu 0,5 mm pro Tag von lateral in das geschädigte Areal ein. Die Mitoserate dieser Zellen steigt nach einer Dosis von 27 R gegenüber dem Nativzustand etwa auf das Doppelte an. Selbst Haarfollikel des Strahlenrandgebietes teilen sich in kürzerer Folge (21).

Eine Vorstellung dieser Prozesse vermittelt die folgende Abbildung aus einer tierexperimentellen Arbeit.

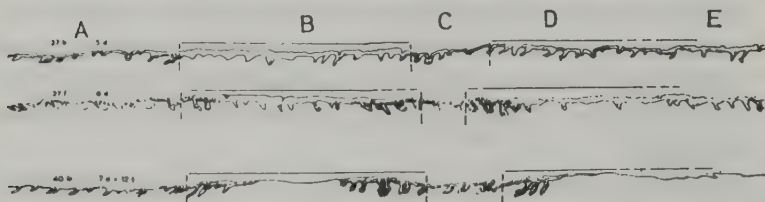


Abb. 5: Stoffwechselaktive Zellen der Epidermis der Maus nehmen radioaktiv markiertes Thymidin auf und stellen sich damit automikroradiographisch dar. Bevorzugte Aktivität findet sich an den Grenzen der bestrahlten Felder B, D und E 5 bzw. 6 bzw. 7 Tage (von oben nach unten) nach einer Einzelexposition von 2700 R. Nach DEVIK (122).

Dosen unter etwa 1500 R haben nur ein Erythem bzw. die Radiodermatitis sicca, nicht aber eine Epidermiolyse zur Folge. Nach Einzeitbestrahlung mit 2500 R kommt es in der 2. oder 3., bisweilen

schon in der 1. Woche danach zum akuten Röntgenulcus (15). Die exsudativen Reaktionen setzen nach konventioneller fraktionierter Bestrahlung zwischen dem 15. und dem 20. Tag nach Bestrahlungsbeginn ein (119).

Nicht die Verletzung der Epidermis, sondern diejenige des Coriums entscheidet über das Ausmaß der Dauerschädigung der Haut; eine Restitutio ad integrum findet nur dann statt, wenn das kutane Versorgungssystem intakt geblieben ist.

Die Blutgefäßzellen sind weniger regenerierfähig als die der Epidermis und entsprechend strahlenempfindlicher. In der Mauhaut erzeugen Dosen ab 2000 R "sterile" Blutgefäße, die zu einer Aussprossung nicht mehr in der Lage sind. Höhere Dosen verursachen avaskulierte Nekrosen, die nach einer bakteriellen Infizierung mit nachfolgender Ulceration auch auf die Dauer gefäßlos bleiben (21).

1b) Spätreaktion

Die Spätreaktion entwickelt sich einige Wochen oder Monate nach der Strahleneinwirkung, kann jedoch auch erst nach vielen Jahren entstehen. Eine Begrenzung der Latenzzeit scheint nicht zu existieren, wenn auch das Auftreten einer Komplikation mit zunehmendem Zeitabstand von der Strahlentherapie im jeweiligen Fall unwahrscheinlicher wird. Eine Beziehung zwischen dem Grad der Frühreaktion und der Wahrscheinlichkeit oder dem Ausmaß einer Spätreaktion scheint nicht zu bestehen (112). Von den Spätkomplikationen dürfte ein größerer Teil zu dauernden Gewebsveränderungen führen als von den frühen Strahlenfolgen.

Das Erscheinungsbild bleibender Hautveränderungen umfaßt in der Reihenfolge zunehmend schwererer Reaktion (angelehnt an, 40):

1. Zarte Oberflächenatrophie: Glättung der Hautfalterung;
2. Pigmentveränderungen: Depigmentierung, Hyperpigmentierung oder sog. "Pigmentverschiebung";
3. Teleangiektasien;

4. tiefgreifende Hautatrophie, Fibrose, Endarteriitis, Verlust der Haarfollikel;
5. Nekrose und Ulceration;
6. Hautkrebs.

Diese Reihenfolge entspricht im Großen und Ganzen einer steigenden Strahlenbelastung; nur für den Strahlenkrebs gilt eine andere Gesetzmäßigkeit (s.u.). Der vierte Grad mit der Sklerosierung von Haut und Subcutis stellt den Endzustand der Hautbelastbarkeit dar (74). Über 1500 R (40) bzw. über 1750 R Gesamtdosis (51) steigt die Schädigungsrate, vor allem Atrophien und Teleangiectasien, schlagartig an. Spätulcera traten nach Applikation von 7000 - 8000 R in 2,5%, nach 8000 - 10.000 R in 14,5% und nach über 10.000 R in 28% der Fälle auf (50).

Eine andere Einteilung unterscheidet zwischen primär-chronischer Radiodermatitis als geringgradiger und sekundär-chronischer Radiodermatitis als heftiger Strahlenspätfolge (15).

Zur ersteren zählen hyperplastische Störungen der Epidermis, Hyper-, Dys- und Parakeratose und Akantose.

Dieselben Erscheinungen treten auch, allerdings weniger deutlich ausgeprägt, bei der sekundär-chronischen Radiodermatitis auf. Zusätzlich finden sich bei dieser: basale Dysplasie, chronische Entzündung, elastoide und myxoide Degeneration des Corium, obliterative Vaskulopathie, interstitielle Hämosiderose und eine Atrophie der Hautanhangsgebilde. Die resultierende sog. "chronische Röntgenhaut", die Radiodermatitis sicca, befindet sich dauernd im Zustand erhöhter Verletzlichkeit; bereits geringfügige Traumen und Infekte können das gefürchtete Spätulcus einleiten.

Viele Ulcerationen verheilen schwer und nur mit entsprechend tiefgreifender Fibrosierung oder überhaupt nicht, weil die Regenerationsfähigkeit so hochgradig exponierten Gewebes extrem verringert ist. Die Reepithelisation der Ulcera vollzieht sich von den unbestrahlten Randbezirken und von epidermalen Inseln her, die bisweilen im geschädigten Hautbereich erhalten geblieben sind.

2. Das Ausmaß der Strahlenreaktion bestimmende Faktoren

Alle o.g. strahlentherapeutischen Parameter (s. S. 14) bestimmen auch bei der Haut das Ausmaß und den Zeitpunkt der Strahlenreaktion.

Einen wichtigen Einfluß auf die Strahlenantwort hat die Größe des betroffenen Hautareals. Das geschädigte Gewebe wird über Zellen restituiert, welche vor allem aus dem - nicht mehr im Strahlenkegel gelegenen - gesunden Nachbargewebe einwandern. Die festliegenden Einwanderungsgeschwindigkeit dieser Zellen aus dem proliferierenden Nachbargewebe bedingt eine verlangsamte Restitution - d.h. herabgesetzte Strahlentoleranz - bei zunehmender Hautfläche (40).

Für die Haut ist nach ESSEN (21) die Dosis, eine gegebene Bestrahlungsreaktion zu erzeugen, der Kubikwurzel der gesamten in Tagen ausgedrückten Bestrahlungszeit direkt und der Kubikwurzel des Durchmessers des bestrahlten Feldes umgekehrt proportional oder:

$$D = k \cdot \sqrt[3]{\frac{T}{L}},$$

wenn D die gesamte bereits eingestrahlte Dosis, T der gesamte bisherige Bestrahlungszeitraum (in Tagen), L der Durchmesser der bestrahlten Fläche (in cm) und k eine Konstante darstellt.

Nach JOYET und HOHL (146) ist der Logarithmus der abgegebenen Dosis in Höhe der Hauttoleranz umgekehrt proportional der exponierten Hautfläche; bei der Röntgennahbestrahlung von Malignomen läge die Toleranzgrenze für quadratische Hautfelder von 4 bzw. 2 bzw. 1 cm² bei Einzeldosen von 8000 bzw. 15.000 bzw. etwa 50.000 R (2).

Die Zellmauserung von seiten des gesunden Gewebes erklärt die Tatsache einer erheblich verbesserten Regeneration, wenn während der Bestrahlung schmale Hautstreifen durch Raster, Gitter oder Siebe vor einer Exposition geschützt werden. Dieser Effekt ließ sich bei Einwirkung von Dosen bis 15.000 R nachweisen (21).

Die Volumendimension ist bei der Haut naturgemäß weniger entscheidend als bei anderen Organen; immerhin beeinflusst die Verletzungstiefe von Haut und Subcutis den Grad vollständiger Restitution und die Narbenausbildung (21). Eine höhere Gewebshalbwerttiefe der verwandten Strahlung führt zu einer höheren Quote sichtbarer Strahlenfolgen (40).

Die Haut des Gesichtes hat sich bei einer Reihe von Untersuchungen als leicht strahlenresistenter erwiesen als die des übrigen Körpers, während innerhalb dieser keine statistisch eindeutigen Unterschiede feststellbar waren (2, 40, 51). WISKEMANN (207) gibt für die Hämangiomtherapie als Grenze der Schädigungsmöglichkeit im Gesicht 1800 R, für die übrige Körperoberfläche 1200 R an - Werte, die nach neueren Erfahrungen als absolute Angaben zu hoch liegen, aber eine gute Vorstellung des relativen Empfindlichkeitsunterschieds vermitteln.

Die Kohlensäureschneebehandlung, die zeitweise zur Verminderung der Strahlenbelastung während der Therapie angewandt wurde, verschlechtert das Ergebnis erheblich (40, 51).

Sauerstoff setzt die Strahlentoleranz der Haut herab, Hypoxie erhöht sie; diese Effekte machen sich insbesondere bei starker Fraktionierung der Gesamtdosis bemerkbar (21).

Actihaemyl als lokale Zusatztherapie nach postoperativer konventioneller Bestrahlung nach Ablatio mammae hat sich bewährt; Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (39).

3. Hautkrebs als Strahlenfolge

Eine inzwischen selten gewordene, aber sehr gefürchtete Bestrahlungsfolge ist die maligne Entartung der Haut. Der Hautkrebs entwickelt sich meist auf Grundlage einer über lange Zeit hinweg bestehenden Hautverletzung, z.B. eines Strahlenulcus. Als besonders katastrophal ist die Entstehung eines Malignoms nach einer Strahlentherapie nichtmaligner Erkrankungen anzusehen - ein Ereignis, das früher nicht selten war.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß Patienten mit benignen gegenüber solchen mit malignen Erkrankungen durchschnittlich eine viel längere Lebenserwartung haben und damit die Gefahr einer Manifestation von Spätschäden sehr viel größer ist. KOZLOVA (42) berichtet von 27 Fällen eines Strahlenkrebses, von denen nur 8 auf Bestrahlung maligner Tumoren beruhten.

Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Hautkarzinome dauert stets mehrere Jahre und scheint durchschnittlich kürzer zu sein, wenn die Strahlendosen hoch waren (85). Eine 20-jährige (59), ja sogar eine 41-jährige Latenz (152) ist beschrieben.

Hautkarzinome entstehen auf dem Boden einer primär-chronischen Radiodermatitis häufiger als im Anschluß an eine kurzfristige hochdosierte Bestrahlung mit oder ohne Ulceration (15).

Der Strahlenkrebs erscheint multilokulär: Die verschiedenen Herde treten oft gleichzeitig auf. Im strahlengeschädigten atrophischen Gewebe entwickelt er sich langsam; hat er die Grenze zum gesunden Gewebe hin überschritten, erhöht sich seine Wachstumsgeschwindigkeit um ein Vielfaches (42).

Die häufigste Form stellen die Stachelzellkrebse dar und unter diesen die Spinaliome. Die Häufigkeit der Plattenepithelkarzinome ist geringer; Hautsarkome sind ausgesprochen selten. In bestimmten Bereichen, z.B. der oberen Gesichtshälfte oder der Rückenhaut, treten auch Basaliome auf (15).

Nach ESSEN (21) soll die Gefahr des Hautkrebses nur nach jahrelanger schwerer Hautverletzung bestehen. Im Bereich normaler Dosierung nach einer Bestrahlungszeit von maximal 2 Monaten sei eine Karzinominduktion ausgeschlossen.

Eine statistische Häufung von Hauttumoren sowohl nach chronischer als auch nach akuter Ganzkörperbestrahlung ist tierexperimentell bewiesen (15).

Die Initiierung einer malignen Entartung scheint keinen Schwellenwert zu besitzen, sondern zufallsgemäß zu erfolgen, und zwar mit steigender Wahrscheinlichkeit nach höheren Dosen. Nach experimen-

tellen Befunden bei der Ratte (98) fand sich allerdings keine lineare Beziehung zwischen Tumorzinzidenz und Bestrahlungsdosis, sondern eine abrupte Häufigkeitszunahme bei 1000 R, die ihr Maximum bei 4000 R erreichte.

4. Hautreaktionen nach Megavolttherapie

Die Benutzung von Strahlenquellen höherer Energie hat die Bedeutung der Hautreaktion als limitierenden Faktor der Strahlentherapie im Körperinnern gelegener Malignome entscheidend verringert. Trotzdem gehört gerade die Haut nach wie vor zu den besonders gefährdeten Organen und muß bei jeder Bestrahlung berücksichtigt werden, wie vor allem zahlreiche Spätschäden beweisen. Nach Photonenbestrahlung finden sich keine schwerwiegenden akuten Strahlenfolgen; nach Einwirkung schneller Elektronen kann es zu heftigen exudativen Reaktionen kommen, die allerdings meist rasch zurückgehen (6).

Die Spätfolgen nach Megavolt- und Gammastrahlen-Therapie treten relativ zu den Frühreaktionen häufiger auf und differieren gegenüber denjenigen nach konventioneller Röntgentherapie. Im Vordergrund stehen subkutane Schäden mit sog. "Fettgewebsnekrose" und schwerer Narbenbildung, begleitet von Atrophie und Pigmentverschiebung. Die entscheidende Verletzungsmöglichkeit stellen die subkutan gelegenen Versorgungsgefäße der Haut dar. Die Ulcerierung tritt zurück. Nach 4500 - 6000 R OD einer Elektronentherapie des Mammakarzioms fanden sich in weniger als 5 % chronische Hautulcerationen (26).

Teleangiektasien, die typischen Spätfolgen konventioneller Therapie, sind nach Telekobalt selten, nach Telecaesium häufiger. Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) von Telekobalt beträgt 0,85 - 0,9 gegenüber der RBW konventioneller Therapie von 1,0. Das Erythemmaximum ist infolgedessen etwas geringer und tritt etwa 6 - 10 Tage später auf. Unter 1350 rad kommt es nach (^{60}Co) Kobalt-Strahlung nie zu einer exudativen Entzündung, nach Orthovolt-Röntgen stets. Allerdings ist die spätere Pigmentation nach Telekobalt kräftiger und länger anhaltend (6).

5. Strahlenfolgen nach Hämangiomtherapie

Die kutan-kavernösen Hämangiome der Haut stehen wegen ihrer außerordentlich hohen Strahlensensibilität unter den Bestrahlungsindikationen benigner Hautveränderungen an erster Stelle. Sie sind eine der wenigen nicht-malignen Krankheitsbilder, bei denen heute noch eine Therapie mit ionisierender Strahlung Anwendung findet und stellen damit eine der wenigen Ausnahmen von den beiden CADE'schen Leitregeln (s.o.) dar. Zur strahlentherapeutischen Indikation ist zu berücksichtigen, daß sich viele im frühkindlichen Alter auftretende Hämangiome bereits spontan weitgehend oder völlig zurückbilden. Die Involutionsrate ist jedoch nach Strahlenbehandlung eindeutig erhöht (40).

In den vergangenen Jahren und Jahrzehnten erfuhr der Dosisbereich der Hämangiomtherapie eine ständige Senkung. CHAUL (111) hielt im Jahre 1937 noch Gesamtdosen von 10.000 - 15.000 R für vertretbar und WOLFRAM (208) 1956 solche von 2000 - 5000 R.

Demgegenüber sind die heute verwandten Dosen sehr viel geringer. Aus einer Fülle z.T. divergierender Angaben lassen sich Gesamtmenngen vom 500 - 1000 R, in 3 - 4 Einzeldosen zu 100 - 300 R innerhalb 3 - 6 Wochen appliziert, als mehrheitlich akzeptierte Werte herauskristallisieren. Gesamtdosen von 1000 R sollten nur aus wirklich zwingender Indikation überschritten werden. Höhere Strahlenmengen als 1500 R, bei denen die Rate der schweren Spätfolgen mit Sklerosierung und Atrophie sprunghaft ansteigt, sind bei benignen Hautveränderungen nicht zu vertreten (40, 51). Nach YIAMAKOPOULOS und SCHEER (210) sowie COLIEZ et al. (115) geht das Hauterythem nach Einzeldosen von 4500 rep eines reinen Beta-Strahlers schnell vorbei und soll die Haut bei kleineren Feldern 20.000 rep gut vertragen. Spätveränderungen wie Achromie, leichte Atrophie, Teleangiektasien und Pigmentierung treten nach Einzeldosen von 1000 - 1500 rep und Gesamtdosen bis 7000 rep auf.

Eine nur oberflächlich wirksame Strahlenqualität, wie Grenzstrahlen, Beta-Strahlen von ($_{90}\text{Sr}$) Strontium-Yttrium oder schnelle

Elektronen geringer Energie, ist bei dieser Indikation das Gegenbilde (74).

Die Anwendung von Radium bei gutartigen Dermatosen wurde 1955 wegen der zahlreich aufgetretenen Komplikationen eingestellt (41).

Ausmaß und Zeitpunkt des Auftretens eines Hauterythems entspricht der Tiefentherapie gleicher Oberflächendosis. Die Verträglichkeit der Haut ist jedoch insgesamt erheblich besser wegen der Schonung der tiefen Gewebspartien und der Gefäße, sowie wegen der normalerweise geringen Bestrahlungsfläche (2). Bereits als Frühreaktion kann eine Pigmentierung auftreten. In diesem Fall muß die Therapie sofort abgebrochen werden, damit ein therapeutisch aufgehelltes Angiom nicht durch zu lange Therapie wieder dunkler wird.

Die Abheilungsquote läßt sich frühestens nach 5 Jahren angemessen bestimmen, da die ontogenetisch später auftretenden Hämangiome sich auch langsamer rückbilden (40). Ebenfalls erst nach 5 Jahren läßt sich das volle Ausmaß der Strahlenschäden hinreichend genau beurteilen.

Teleangiektasien sind die häufigsten zurückbleibenden Dauer Veränderungen, während Atrophien nach höheren Dosen überwiegen (51). Dabei zeigen letztere eine stärkere Korrelation gegenüber der eingestrahlten Dosis als Teleangiektasien und Pigmentveränderungen. Teleangiektasien und Pigmentverschiebungen nehmen nach der Bestrahlung bis ins 2. oder 3. Jahr ab; dabei handelt es sich um Reste des verschwindenden Angioms. Danach steigt ihre Häufigkeit wieder an, weil jetzt der Ausdruck der Strahlenschädigung mehr und mehr überwiegt. Dagegen gibt es bei der Atrophie keine reversible Form; ihre Anzahl nimmt mit dem zeitlichen Abstand von der Bestrahlung sukzessive zu (51).

Es muß betont werden, daß schon bei Gesamtdosen bis maximal 1000 R ein großer Teil der bestrahlten Hämangiome nicht folgenlos verheilen, sondern Atrophie, Pigmentveränderungen und vor allem Te-

leangiektasien zurückbleiben. Bei diesem Dosisbereich verheilten z.B. nur 41 % ohne bleibende Strahlenfolgen; 9 % wiesen schwere Schäden auf. Nach Applikation von 1000 - 2000 R blieben nur 14 % ohne dauernde Folgeerscheinungen (40).

Diese Häufigkeit läßt es fraglich erscheinen, daß sämtliche Therapiefolgen auf die Einwirkung ionisierender Strahlen zurückzuführen ist. Während KLOSTERMANN (40) die Komplikationen auch bei niedrigen Dosen als strahleninduziert betrachtet, weist LUGER (51) darauf hin, daß Hämangiome auch ohne Bestrahlung unter dem Bild einer Atrophie abheilen können und daß Restteleangiektasien nach Spontanheilung von solchen einer Strahlenfolgeerscheinung ununterscheidbar sind.

Wahrscheinlich werden beide Möglichkeiten existieren mit einem relativen Überwiegen der Strahlenfolgen nach Applikation höherer Strahlenmengen und einem der unvollständigen Spontanheilung nach niedrigeren Dosen.

6. Hautanhangsgebilde

Haarfollikel. Die Zellen der Haarfollikel sind weniger regenerierungsfähig als die der Epidermis und daher entsprechend strahlenempfindlicher (21). Dauernder Haarverlust, teilweise oder vollständig, tritt gelegentlich schon nach geringgradiger Exposition auf. Nach einzeitiger, kurzfristiger Bestrahlung mit Dosen über 400 R beginnt der Haarausfall zwischen dem 8. und 10. Tag und ist in der Regel am 20. Tag abgeschlossen. Nach intensiverer Bestrahlung verläuft der Prozeß rascher ab.

Eine einmalige Verabreichung von 700 - 1600 R bewirkt dauernde Kahlheit (15). Bei fraktionierter Applikation fanden sich Dauerschäden am Haarkleid nach Gesamtdosen von 2000 - 3000 R stets, nach 1000 - 2000 R in mehr als zwei Drittel und nach Dosen bis 1000 R immerhin in einem Sechstel aller Fälle (40). Die Radiosensibilität ist regional unterschiedlich in der Reihenfolge: Kopf- und Barthaare, Brauen, Achsel- und Schamhaare, Lanugo (15). Analog zur epidermalen Hyperpigmentation kann es auf gering-

gradige Strahleneinwirkung hin zu einem Nachdunkeln der Haare kommen (15).

Daß die Mitoserate im Strahlenrandgebiet im Rahmen dessen generell gesteigerter Proliferation zunimmt (21), wurde bereits erwähnt.

Nägel. Die Strahlenfolgen an den Nägeln sind Verdünnung, Brüchigkeit und Unregelmäßigkeit (15).

Talgdrüsen. Die Parenchymzellen der Talgdrüsen sind wesentlich strahlenempfindlicher als Epithelzellen. Die Talgdrüsen versiegen mitunter schon nach einer Dosis von 1200 R, fraktioniert in 3 - 4 Wochen verabfolgt, die nur zu einem vorübergehendem Haarausfall führt (15). Eine Radiodermatitis sicca führt zum Untergang der Talgdrüsen.

Schweißdrüsen und apokrine Drüsen. Die Schweißdrüsen sind zwar ebenfalls empfindlicher als die umgebende Haut (21); aber sie vertragen etwas höhere Dosen als die Talgdrüsen (15). Auf eine 2500 R - Einzelexposition hin verschwinden sie nach 3 - 4 Monaten. Dabei weisen die Endstücke eine geringere Radioresistenz auf als die Ausführungsgänge. Das Versiegen des Talg- und Schweißnachschubs führt zur Trockenheit, dem Erscheinungsbild der sog. "Röntgenhaut", der Radiodermitis sicca.

Apokrine Drüsen, z.B. die der Mamma, sind weniger strahlenempfindlich als die Schweißdrüsen (15).

Mamma. Während die reife Brustdrüse in ruhendem Zustand eine deutliche Radioresistenz zeigt, ist die sich entwickelnde Mamma bis hin zur Pubertät, ebenso wie die einer Schwangeren oder Stillenden außerordentlich strahlenempfindlich (15). Die Mehrzahl der beschriebenen Fälle einer radiogenen Schädigung der Mamma sind Folgen einer Hämangiombehandlung im Kindesalter (3).

Der Grad der beobachteten Entwicklungshemmung hängt von der absorbierten Volumendosis ab. Während Herddosen unter 100 R nach BEK et al. (3) ungefährlich sind, riefen bereits 300 R, auch bei

fraktionierter Verabreichung, sichtbare Hypoplasien hervor. 650 - 1200 R hatten ausgeprägte Hypoplasien, höhere Dosen Aplasien zur Folge. Eine Schädigung droht auch dann, wenn nicht die Epithelknospe, sondern nur ihre nähere Umgebung im direkten Strahlengang liegt.

Sofern keine sichtbaren Hautschäden auftreten, liegt es auf der Hand, daß Strahlenfolgen nicht vor der Pubertät in Erscheinung treten. Differentialdiagnostisch sind die Strahlenfolgeerscheinungen von der Agenesis mammae, der angeborene Aplasia mammae und der erworbenen Anisomathie zu unterscheiden (3).

Tierexperimentell ist die kanzeroide Wirkung ionisierender Strahlen auf die Brustdrüse nachgewiesen (15).

III. Kapitel:

S T Ü T Z- U N D B I N D E G E W E B E; M U S K U L A T U R

1. Knochen

Allgemeines. Während Knochengewebe aufgrund der hohen Ordnungszahl von Calcium eine starke Strahlenabsorption aufweist und sich Tiefendosiskurven deshalb im Knochen versteilern, ist die Knochen-substanz im allgemeinen wenig strahlensensibel; bei Ganzkörperbestrahlung ist sie das unempfindlichste Organ (30). Der erwachsene Knochen sollte nicht mehr als 3500 R erhalten, da ab dieser Dosis sowohl die Osteoblasten als auch die ernährenden Gefäße geschädigt werden (26). Bei ca. 6000 rad in fraktionierten Dosen treten nach RIES Radionekrosen auf (22, S. 335). Eine Verminderung der Belastung ergibt sich durch die Anwendung harter Strahlen. Telekobalt wird vom Knochengewebe nur zu ca. 40% absorbiert verglichen mit einer gleichwertigen Dosis konventioneller Bestrahlung (18a). Der Ionisationseffekt einer 100 kV-Röntgenstrahlung beträgt fast das Dreifache wie eine gleichstarke Strahlung von 1 MeV (33).

Knochenschäden sind Spätschäden und treten im allgemeinen nach 2-5 Jahren auf (22); eine Latenz von zwei Jahrzehnten ist mehrfach beschrieben. Knochen- bzw. Knorpelnekrosen entwickeln sich nach Monaten, meist aber ebenfalls erst Jahre nach der Bestrahlung (2). Histologisch kommt es zu Atrophie und Rarefizierung der Knochenlamellen, zur funktionellen und organischen Beeinträchtigung der Osteoblasten, eventuell zu ihrer Zerstörung und zur Schädigung der versorgenden Gefäße bis hin zur Obliteration.

CADE (11) unterscheidet klinisch:

1. Wachstumsstörungen nach Epiphysenbestrahlung,
2. Osteoporose, eventuell anschließende Fraktur,
3. massive Nekrose,
4. Sarkombildung.

Röntgenologisch sichtbare radiogene Läsionen treten nur in einem Teil der Fälle klinisch in Erscheinung; KOLÁR und BEK (149) fanden nur in einem Fünftel klinische Manifestationen. Ein osteoporotischer oder gar ein nekrotisierter Knochen kann schon bei physiologischer Beanspruchung spontan brechen; ein typisches Beispiel: Schenkelhalsfraktur nach Bestrahlung im Beckenbereich.

Differentialdiagnostisch muß zwischen der postirradiatorischen Osteoporose bzw. -nekrose und Tumormetastasen bzw. -rezidiven unterschieden werden. Äußere radiogene Knorpel- und Knochennekrosen, z.B. an der Nase oder am äußeren Ohr, werden häufig mit Malignomrezidiven verwechselt (2). Schmerzen sprechen nach BARTH (2) für das Vorliegen einer Strahlennekrose. Radiogene Frakturen sollen dagegen im Unterschied zu tumorinduzierten schmerzlos sein (40a). Außerdem ist die Ausdehnung einer radiogenen Knochenveränderung in der Regel diffus; dies betrifft auch das Knochenmark und hat oft eine Blutbildveränderung zur Folge. Metastasen sind demgegenüber meist klar gegen den umgebenden Knochen abgegrenzt und lassen Blutbildveränderungen vermissen (40a). Im Zweifel bringt die Probeexzision die Entscheidung.

Der wachsende Knochen ist naturgemäß viel empfindlicher als der ausgewachsene. Wachstumsschäden nach Bestrahlung des kindlichen Knochens werden im Schrifttum mit 0 - 19% aller Fälle angegeben (6). Wenige hundert rad am Ort der Epiphysenfugen können das Längenwachstum entscheidend beeinträchtigen. Eine Epiphysenschädigung bei 420 R ist beschrieben (178). LAISSUE et al. (45) sahen nach 1000-2000 R HD leichte, bei Dosen über 2000 R HD schwere Deformierungen der betroffenen Knochenpartien. Beim Säugling beschreiben sie Epiphysenschäden bereits bei 200-300 R.

HELD (13) schlägt 700 R als Höchstdosis einer einzelnen Serie für kindliche Epiphysen vor. RAUSCH et al. (21) ziehen die Toleranzgrenze schon bei 400 R HD in fraktionierten Portionen; von 700 R HD an sehen sie eine deutliche Zunahme der Wachstumsschäden.

Sowohl VAN NES (90), als auch DAWSON (17) halten eine Bestrahlung juveniler Brust- oder Epiphysenregionen nur bei vitaler Indikation für vertretbar, auch wenn eine Wachstumsstörung nicht notwendigerweise einen Funktionsausfall nach sich ziehen muß. Neben Wachstumsminderung sind nach juveniler Bestrahlung auch exostosenartige Knochenneubildungen beschrieben, wobei die metaphysäre Wachstumszone von langen Röhrenknochen der Strahlenexposition ausgesetzt war (8).

Nach Bestrahlung juveniler Nierentumoren ist das Ausmaß ossärer Veränderungen der Wirbelsäule der applizierten Herddosis direkt und dem Lebensalter des Patienten umgekehrt proportional (201, 206). Auch das Intervall zwischen der Bestrahlung und dem Auftreten röntgenologischer und klinischer Symptome ist von der eingestrahlten Dosis abhängig; Zeichen ossärer Veränderungen finden sich selten vor dem zweiten Jahr nach der Strahlenexposition (80). Dosen unter 1000 R HD zeigten 7-13 Jahre später keine erkennbare Veränderung der Knochenstruktur; nach 1000-2000 R HD tritt röntgenologisch sowohl eine subkortikale Sklerosierung, als auch eine strähnig-porotische Spongiosaveränderung an den Wirbelkörpern auf. Herddosen von 2000-3000 R haben bei Kindern und Jugendlichen durch eine Deformierung der äußeren Kontur und z.T. auch des Wirbelkanals Wachstumsstörungen, verzögerten Apophysenschluß und bisweilen eine Abflachung einzelner Bandscheiben zur Folge. Indem sich eine nach der gesunden Seite hin konvexe Skoliose ausbildet und die bestrahlte Lendenseite einsinkt, kommt es zur Asymmetrie der Lumbalregion. In röntgenologisch leichteren Fällen sind die Patienten im Gegensatz zu Skoliosen anderer Genese subjektiv beschwerdefrei (80). Hypoplasien der Rippen, der Beckenschaufel und des Os sacrum können ebenfalls nach Bestrahlung juveniler Nierentumoren auftreten. Ein durch die erfolgte Deformierung des Beckens bewirkter zweifacher Abort ist beschrieben (201).

Eine lediglich zur Vermeidung asymmetrischer Folgeschäden symmetrisch durchgeführte Strahlenapplikation bei juvenilen Nierentumoren wird von RUBIN et al. (180) abgelehnt, eine orthopädische

Nachbehandlung dagegen von anderer Seite empfohlen (201, 202). Vor der eventuellen Mitbestrahlung der Hüftgelenkspfanne oder des Femurkopfs warnen STRIETZEL und EBERHARD (80) dringend: Die einseitige Hüftdysplasie bzw. Beinverkürzung zieht eine Skoliose unvermeidlich nach sich.

Nach Bestrahlung von Mammakarzinomen traten in 10% Osteoradionekrosen der Clavicula bzw. der oberen Rippen auf, was jedoch als Spitzenwert in der Literatur anzusehen ist (26).

Nach 6000-7000 R HD kam es in einem Drittel zu dystrophischen Rippenveränderungen mit nachfolgenden Frakturen (120). SWYNGEDAUW et al. (82) beschreiben Folgeschäden am knöchernen Thorax nach Mammakarzinom-Bestrahlung in 1%, am knöchernen Becken nach gynäkologischer Strahlentherapie in 0,7% aller Fälle, wobei die durchschnittliche Latenzzeit 11 Monate betrug.

Bestrahlung von Unterleibstumoren. In 1 von 500 Fällen einer Cervixkarzinombestrahlung bei einer Mindestdosis von 4000 rad entwickelte sich eine avaskuläre Osteitis des Femurkopfs (23). Infolge einer Radionekrose des Os ilium kam es in mehreren Fällen zur Spontanlösung des Beckenrings; die klinische Symptomatik blieb allerdings geringgradig (25).

DELOUCHE und Mitarbeiter (18a) fanden bei über 840 Patienten, deren Beckenraum wegen gynäkologischer Karzinome mit 6000 R OD Telekobalt bestrahlt wurde, in 2,37% Knochendestruktionen. Unter 2000 R HD gab es keine Knochenschädigung. Bei Pendelbestrahlung betrug die Nekroserate 5,3%, bei festen ventralen und dorsalen Strahlenfeldern dagegen nur 0,2%. Feste laterale Felder treffen den Schenkelhals, Schrägfelder das knöcherne Becken.

In Berichten über konventionelle Bestrahlung ist fast nur der kraniale Abschnitt des Femur betroffen; die Häufigkeit von Schenkelhalsbrüchen schwankt in der Literatur zwischen 0,68% und 2,7% (18a). Dagegen sinkt in der Hochvolttherapie deren Häufigkeit. DELOUCHE et al. (18a) fanden etwa gleichviele Destruktionen des Schenkelhalses wie der Gelenkpfanne. Röntgenologisch waren frühzeitig eine Verdichtung der Tela ossea der entsprechenden Kno-

chenabschnitte, eine Verengung des Gelenkspaltes und z. T. Kon-
turenunregelmäßigkeiten erkennbar. Bei über der Hälfte der be-
troffenen Patientinnen stellten sich bereits im ersten Jahr
Belastungsschmerzen der Hüfte als Symptom der Strahlennoxie ein.

Über radiogene Kiefernekrosen berichtet zusammenfassend GRIMM
(32).

2. Radiogene Neoplasmen des Stützgewebes

Strahleninduzierte Osteochondrome beim Kind sind denjenigen
Formen vergleichbar, die "spontan", d.h. ohne erkennbare äußere
Ursache, entstehen. Während aber die zunächst benignen Osteochon-
drome der spontanen Form im weiteren Verlauf in etwa 20% maligne
entarten sollen (179), konnte unter 15 Fällen eines im Kindesalter
radiogen provozierten Osteochondroms nach einem jeweils verschie-
den langem Intervall - zwischen 6 und 37 Jahren - in keinem ein-
zigen Fall eine Malignombildung beobachtet werden (34).

Osteosarkom. Von allen radiogen induzierten Neoplasmen gilt das
Sarkom als die seltenste Form. SABANAS et al. (186) zählten 1956
70 bekannt gewordene Fälle, SOLHEIM (79) 1966 weniger als 100 und
HATFIELD und SCHULZ (33) 1970 etwa 150. Soweit Angaben über die
Dosierung verfügbar waren, betrug bei SOLHEIM in keinem der Fälle
die vorangegangene Herddosis am Knochen weniger als 3000 R. In der
Mehrzahl der von SABANAS et al. gesichteten Berichte befanden sich
die Sarkome im Beckenbereich und an den Extremitäten. Durch Ver-
feinerung der Bestrahlungstechnik wurde die Rate neuentstehender
radiogener Sarkome weiter herabgesetzt. Von den etwa 150 im Jahre
1970 beschriebenen Fälle traten fast sämtliche nach Bestrahlung
mit konventioneller Röntgenbestrahlung und nur 3 nach Megavoltthe-
rapie auf (33).

PHILLIPS und SHELIN (175) berichten nach mehr als 5-jähriger
Latenz von 2 Fällen radiogener Osteosarkome bei 2300 bestrahlten

Patienten, SOLHEIM (79) von einem Fall bei über 30.000 Patienten. Auch nach Mammakarzinombestrahlung sind radiogene Sarkome selten; 1968 wurden in der Weltliteratur insgesamt 11 Fälle beschrieben (33). 10 Jahre nach erfolgreicher Bestrahlung des Mammakarzinoms ist allerdings die Rate an Osteosarkomen im Brustbereich gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt statistisch signifikant erhöht. HATFIELD und SCHULZ (33) errechnen einen Näherungswert von einem Fall auf 450 geheilte Patienten gegenüber einem Verhältnis von 1 : 200.000 bei der Normalbevölkerung. Diese Zahlen stehen in krassem Gegensatz zu tierexperimentellen Ergebnissen, wo die Häufigkeit strahleninduzierter Tumoren des Knochens 20% angeblich oft überschreitet (79).

Nicht in jedem Fall eines postaktinischen Osteosarkoms ist indes- sen eine radiogene Genese automatisch gesichert. PENDERGRASS (173) berichtet von einem Sarkom an der 3. Rippe 7 Jahre nach Mastekto- mie ohne Bestrahlung. Er postuliert eine statistisch erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Malignomentstehung bei Patienten, bei denen sich schon zuvor davon unabhängig ein maligner Tumor entwik- kelt hat; dies wird das sogenannte "double primary phenomenon" genannt, das Phänomen des zweifach primären Tumors. Korrelationen zwischen Bestrahlungsmethode, Strahlenqualität oder -intensität einerseits und Latenzzeit andererseits ließen sich nach HATFIELD und SCHULZ (33) nicht erkennen, ebensowenig eine leichtere Indu- zierbarkeit maligner Tumore im juvenilen gegenüber dem adulten Knochen.

Vereinzelte am Schädel beschriebene Sarkome traten 3,5 - 19 Jahre nach Strahlenexposition auf, wobei die eingestrahlte Dosis in weiten Grenzen zwischen 1200 R und 12.000 R schwankte (24). FRIEDMANN und KLEINSASSER (24) halten eine Bestrahlung gutartiger Neoplasmen im Schädelbereich aufgrund der Gefahr, eine radiogene Sarkombildung zu initiieren, nicht für vertretbar. Unter ihren Patienten traten 9 - 15 Jahre nach Bestrahlung mit Dosen zwischen 6000 und 20.000 R in 4 Fällen ein Fibrosarkom auf, bei 3 Patienten ließ sich gleichzeitig eine Osteoradionekrose nachweisen. Die

Autoren schreiben:

"Diese Beobachtungen lassen die Vermutung zu, daß die Osteoradionekrose möglicherweise der Vorläufer oder sogar die Vorbedingung für die Entwicklung eines Sarkoms ist, kommt es doch in einem osteoradionekrotischen Herd zu einem langsamen Ersatz des absterbenden Knochens durch Bindegewebe, also zur Ausbildung einer Knochennarbe. Die Mehrzahl der bisher beschriebenen radiogenen Sarkome waren überdies Fibrosarkome. Die radiogenen Sarkome könnten also durchaus zu der großen Gruppe der Narbentumore gehören. Sollte sich diese Annahme durch weitere Beobachtungen erhärten lassen, so wäre zu empfehlen, die bisher als harmlos geltenden osteoradionekrotischen Herde vorsorglich und gründlich operativ zu entfernen." (24, S. 36/37).

Nach Bestrahlung von Retinoblastomen im Kindesalter werden immer wieder strahleninduzierte Osteosarkome beobachtet. Die Rate dieser Sarkome liegt höher, weil bei der Bestrahlung von Retinoblastomen eine hohe Dosis auf ein kleines Volumen konzentriert wird. SAGER-MANN (69) berichtet über das Auftreten von Sarkomen, wobei die eingestrahlte Dosis immer über 8000 R lag.

3. Bindegewebe

Noch größere Strahlenresistenz als der Knochen weist das Bindegewebe auf. Das Bindegewebe wird im allgemeinen durch ionisierende Strahlung sogar zum Wachstum angeregt. Es breitet sich im Zug einer Strahlenreaktion gerade dort aus, wo anderes Gewebe geschädigt oder zerstört ist. Dieses postaktinische Bindegewebswachstum ist von vitaler Bedeutung für die Tumorabwehr. Nach fraktionierter Ganzkörperbestrahlung wird das Bindegewebe insgesamt vermehrt gefunden (86). Sofern nicht unheilbare Ulcerationen zurückbleiben, ist die Sklerosierung, die "Strahlennarbe", die typische Spätfolge einer schwereren Strahlenkomplikation. Das Bindegewebe zeigt selbst histologische Reaktionen; oft ist ein exudatives von einem

anschließenden fibrotischen Stadium zu unterscheiden. Durch Permeabilitätsänderung der Gefäßwände kommt es zu exudativen Prozessen und zur Ödembildung, bevor eine bindegewebige Umwandlung einsetzt. Histologisch kann sich Kollagen in eine fibrinähnliche Substanz verwandeln.

Subcutis. Fettreiches Unterhautgewebe setzt die Toleranzgrenze der Haut erheblich herab (6). Subkutane Indurationen finden sich am häufigsten am fettgewebsreichen Unterbauch. Verschwielungen setzen nach einem reaktionsfreien Intervall von mehreren Monaten ein, meist 6 - 8 Monate nach Abschluß der Bestrahlung (6).

Narbengewebe verhält sich unterschiedlich auf Bestrahlung, je nachdem, ob es sich um frische oder ältere Narben handelt. Postaktinische Blasenbildung im Narbenbereich ist beschrieben (6).

4. Muskulatur

Die quergestreifte Muskulatur gilt als außerordentlich strahlenresistent. Muskelgewebe wird nur indirekt über Haut-, Schleimhaut- oder Gefäßreaktionen in eine Strahlenläsion miteinbezogen.

Im Schulterbereich ist eine Fibrosierung oder Nekrotisierung der Subcutis und der Muskulatur mit nachfolgender Gelenkversteifung häufiger anzutreffen. CADE (11) berichtet von einer Muskelnekrose 7,5 Jahre nach Sarkombestrahlung mit 6200-8000 r, aus der sich eine letale Blutung entwickelte.

IV. Kapitel:

A T E M S Y S T E M

1. Schleimhaut

Die individuellen Empfindlichkeitsunterschiede sind bei den Schleimhäuten des Respirationstraktes erheblich größer als an der äußeren Haut (167).

2. Kehlkopf

Zu den Strahlenfolgen im Kehlkopfbereich zählen fibrinöse und fibrinös-ulceröse Chorditis, Knorpeldystrophie bzw. Perichondritis, Larynxstenose, Fistel, Larynxtumor und Schilddrüsenkarzinom (58). Im jugendlichen Alter kann es zu Entwicklungsstörungen verschiedenen Grades kommen.

Bis vor kurzem wurden juvenile Larynxpapillome der Strahlentherapie zugeführt; diese Behandlung wurde sogar als Methode der Wahl bezeichnet (104). CAPPS (110) empfahl bereits, die Dosis bei Kindern auf 1000 - 1500 r zu beschränken, obwohl eine vollständige Vernichtung der Papillomatose erheblich höhere Dosen erfordert. MAIER (52) konnte zeigen, daß diese Therapie in keinem Fall gerechtfertigt ist, da es aufgrund der Bestrahlung Jahre später in zahlreichen Fällen zur malignen Entartung kam. Dagegen ist kein Fall von Entartung eines juvenilen Papilloms bekannt, der nachweislich nicht bestrahlt wurde. MAJOROS et al. (29) stellten 6 Karzinome bei 43 bestrahlten Kindern fest, während von 58 nicht bestrahlten Papillomen kein einziges entartete.

Die strahleninduzierte Strukturmodifikation eines soliden Plattenepithelkarzinoms des Stimmbandes zu einem sarkomähnlichen Gewebe mit erhöhter Aggressivität ist beschrieben (58).

3. Lunge

Entsprechend der häufigen strahlentherapeutischen Behandlung vor allem von Mammatumoren und Bronchialkarzinomen stellen die pulmonalen Strahlenschäden einen hohen Anteil aller Komplikationen in der Strahlentherapie. Die Strahlenreaktion der Lunge verläuft phasenweise; ENGELSTAD (127) sowie WARREN und SPENCER (205) unterschieden 4 Stadien: Initialstadium, Latenzstadium, Hauptstadium und Regenerationsstadium.

Da sich diese differenzierte Verlaufsgliederung klinisch oder röntgenologisch nur selten ausmachen läßt, hat sich inzwischen die Einteilung von EGER und GREGL (125) durchgesetzt. Diese Autoren unterscheiden lediglich zwischen einem primären exsudativen und einem nachfolgendem fibrotischem Stadium. Dabei zeigt das erste Stadium keineswegs nur exsudative, das zweite keineswegs nur fibrotische Reaktionen. Das jeweilige Stadium ist vielmehr nach derjenigen Reaktion benannt, die im Allgemeinen im Vordergrund steht (30). Übergangsphasen zwischen den beiden Stadien (1) oder eine zwischenzeitliche Restitution unter Wegfall des zweiten Stadiums können selbstverständlich auftreten.

3a) Exsudatives Stadium

Das exsudative Stadium ist die akute bzw. akute interstitielle Strahlenpneumonitis. Von einer "interstitiellen Strahlenpneumonitis", wie es häufig geschieht, sollte man nicht sprechen, da auch die chronische Strahlenpneumonitis meist rein interstitiell verläuft und von vielen Autoren als solche bezeichnet wird.

Das akute Stadium ist durch zelluläre und humorale Prozesse gekennzeichnet, die sich in den Alveolarsepten, in den Gefäßen und - bei entsprechend hoher Dosierung - auch in den Alveolarlumina abspielen. Innerhalb der 1. - 4. Woche nach Bestrahlungsbeginn mit 2000 R setzt die röntgenologische und histologische (30), 2 - 4 Wochen nach Bestrahlungsbeginn die klinische Frühreaktion ein (64); ihr Maximum liegt 1 - 2 Monate nach Therapiebeginn (36). Es

bildet sich eine intraalveoläre, intra- und interlobäre Entzündung aus. Im folgenden kann sich eine Stauungslunge entwickeln.

Pathohistologisch gibt es kein spezifisches Merkmal der radiogenen Läsion; erst die Kombination verschiedener typischer Schäden läßt diese als Ursache erkennen. Betroffen sind hauptsächlich die Alveolarzellen, die Basalmembran und die Endothelzellen. Die Alveolarwände imponieren durch ihre ödematöse Verdickung, die bisweilen durch mononukleäre Zellinfiltrate, Faserbildung (5) oder diffuse hämorrhagische Hämatome noch verstärkt wird (53). Die Alveolarzellen zeigen eine verstärkte Proliferation; sie atrophieren und schilfern ins Alveolarlumen ab (53) und/oder hyperplasieren und können zu atypischen Riesenzellen entarten, die mit Tumorzellen verwechselbar sind (5). Intraalveoläre Organisationsprozesse treten im allgemeinen nur nach Sekundärinfektionen auf.

In den Blutgefäßen kommt es ebenfalls zu einem - perivaskulären - Wandödem. Die Endothelzellen schwellen an, können zum vollständigen Lumenverschluß führen und thrombotische Prozesse einleiten. Später finden sich fibrinoide Nekrosen, Sklerosierungsprozesse, eine Elasticafragmentierung und charakteristische subintimale Schaumzellnester. Manche Autoren halten die septalen Gefäße für den Ausgangspunkt der radiogenen Läsionsprozesse in der Lunge (5); die septale Ischämie wäre dabei die Hauptursache der alveolären Schädigung, einschließlich der Desquamation der Alveolarzellen (53). Die Modifizierung der Oberflächenspannung in den Alveolen und ein alveoläres Exsudat kann zum Entstehen hyaliner eosinophiler Membranen führen (53), die ebenso in den Kapillargefäßen auftreten. Sind sie auch nicht spezifisch, so geben sie doch einen wichtigen Hinweis auf die radiogene Ursache. BENNETT et al. (5) fanden sie in 41% aller Fälle.

Funktionell führt die ödematöse Wandverdickung zum alveolokapillären Block und damit zu Störungen des Diffusions-Perfusionsgleichgewichts mit meßbaren Änderungen der Atem- und Lungenfunktionswerte. Gleichzeitig treten restriktive Veränderungen auf, die in

diesem Stadium noch reversibel sind. Je nach Ausmaß der Schädigung kommt es klinisch zu Husten und Hustenreiz, Dyspnoe, Brustschmerzen, Fieber und erhöhter Infektanfälligkeit. Die Symptome der Frühreaktion treten häufig gleichzeitig mit der Hautreaktion auf, mit der sie quantitativ jedoch nicht korrelieren (56). Bis 3 Monate nach Bestrahlungsende sind sie meist wieder verschwunden.

Röntgenologisch finden sich milchglasartige Trübungen (30) und eine verstärkte streifige Zeichnung als Zeichen von Hyperämie und Exsudation. Liegt dem im wesentlichen nur eine alveoläre Hyperämie zugrunde, können die Röntgenzeichen bereits nach wenigen Tagen wieder verschwunden sein. Mit dem Ausmaß der Ventilationsstörung korreliert der Röntgenbefund dagegen nicht. Nach 3-6 Wochen kann es zu einer Verschattung kommen (64).

3b) Fibrotisches Stadium

Nach dem exsudativen Stadium, das sich klinisch in einer passageren interstitiellen Strahlenpneumonitis ausdrückt, kommt es meist zur vollständigen klinischen und histologischen Restitution. Entsprechend hohe Dosierung der Strahlenmenge führt zur Spätreaktion, dem fibrotischen Stadium. Doch können auch andere Faktoren die entscheidende Rolle spielen (s.u.). Ob der irreversiblen fibrotischen Strahlenpneumonitis ein Latenzstadium vorausgehen kann, ist umstritten (53).

Es kommt zur verstärkten Proliferation von Fibroblasten und Fibrozyten und zur Vermehrung retikulärer und kollagener Fibrillen; noch vorhandenes intraalveoläres Exsudat wird nicht mehr resorbiert, sondern organisiert. Die fibrotisierenden Prozesse ergreifen zuerst die Alveolarsepten, dann die peribronchialen und perivaskulären Bindegewebsscheiden und verengen schließlich die Alveolarlumina, so daß die betreffenden Lungenabschnitte in einen mehr oder weniger ausgeprägt narbig-sklerotisierten Dauerzustand

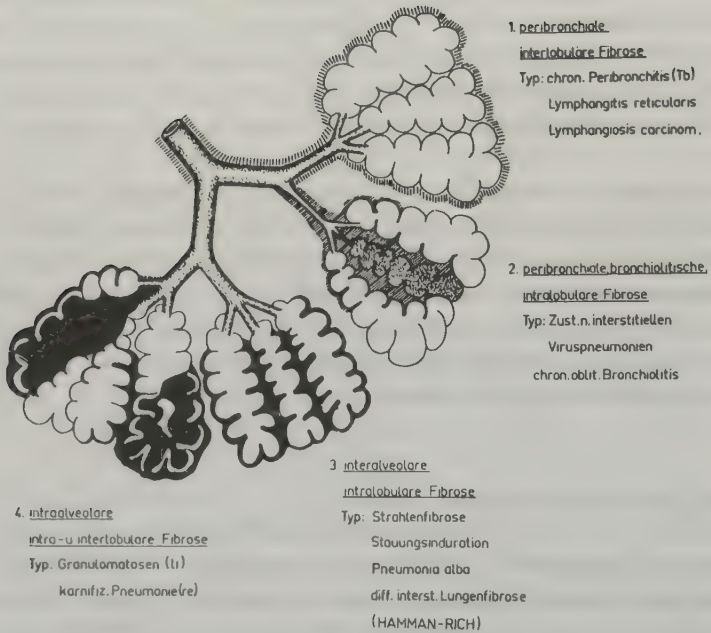


Abb. 6: Differentialdiagnose der Strahlenfibrose gegenüber anderen Formen pulmonaler Fibrose in schematischer Darstellung.
 Nach BÄSSLER und BUCHWALD (1).

übergehen (30). Das betroffene Gewebe schrumpft; in der Umgebung bildet sich ein vikariierendes Emphysem (78). Die längere Schädigung der Alveolarzellen verursacht wahrscheinlich eine Veränderung der Oberflächenspannung, die zusammen mit bronchialen Obstruktionen für die zahlreich auftretenden Atelektasen verantwortlich zu machen ist. Eine chronisch obliterierende Bronchiolitis kann auftreten. Bei einer Wucherung glatter Muskulatur spricht man von muskulärer Lungenzirrhose.

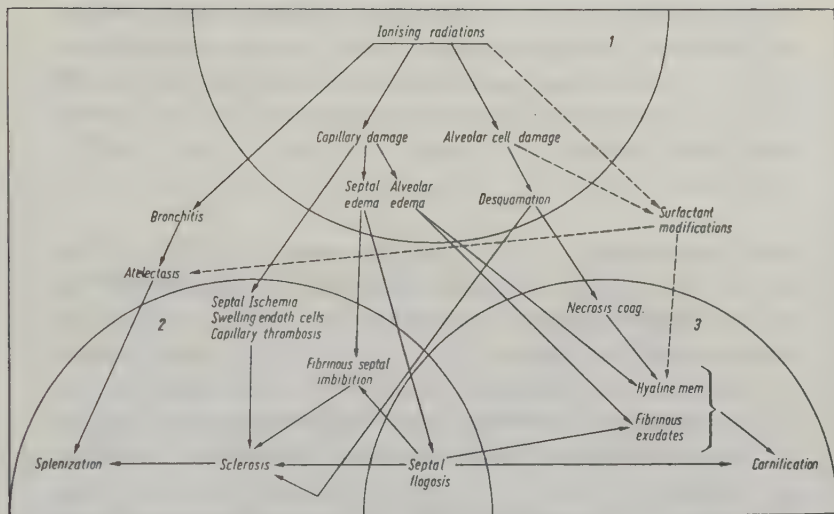


Abb. 7: Schema der Histogenese verschiedener Formen der Strahlenpneumonitis.

Feld 1: Frühreaktion, Feld 2: Normale Fibrose,

Feld 3: Alveolar-exsudative Form der Fibrose.

Nach MANCINI und TISON (53).

Eine Sonderform der Bestrahlungspneumonitis, die sich pathogenetisch, histogenetisch und in der Heftigkeit ihrer Strahlenreaktion vom Normaltyp unterscheidet, fanden KOYIMA et al. (148) und MANCINI und TISON (53). Während die Entzündungszeichen der Normalform im wesentlichen auf den Bereich der Inter-alveolarsepten beschränkt sind, trat in statistisch hoher Signifikanz eine minder häufige Form auf, die durch ein ausgeprägt intra-alveolär-exsudatives, nekrotisierendes Erscheinungsbild gekennzeichnet ist. Die Dysorie des Frühstadiums nimmt im weiteren Verlauf nicht ab, sondern zu; die septalen Entzündungszeichen sind wesentlich

massiver. In den Alveolen erscheint bald ein fibrinöses Exsudat, während die desquamierten Alveolarzellen rasch nekrotisieren. Hyaline Membranen treten gehäuft auf. Schließlich kommt es zur Karnifizierung. Makropathologisch findet sich im Gegensatz zur weichen, feuchten Lungenschnittfläche der Normalform, die von zahlreichen atelektatischen Bereichen durchsetzt ist, eine gummiartig feste Konsistenz, eine Hepatisation mit z.T. karnifizierten Bereichen.

Sehr wahrscheinlich ist die relative pulmonale Hypersensibilität dieser auch "alveolar-exsudativ" genannten Form der Strahlenpneumonitis autoimmunologischen Ursprungs.

Dafür sprechen vier Fakten:

1. Diese Form tritt unabhängig von der behandelten Erkrankung und den zeitlichen und physikalischen Modifikationen der Strahlentherapie auf.
2. Dagegen ist sie gebunden an Patienten, die während oder vor der Bestrahlung unter solchen generalisierten bzw. pulmonalen Erkrankungen litten, an denen allergische Prozesse mitbeteiligt sind; z. B. Bronchialasthma, akute rheumatische Polyarthrititis, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Lungentuberkulose.
3. Histologisch ähnelt sie sowohl rheumatischen Lungenerkrankungen als auch solchen Lungen, deren Träger die Abstoßung einer homolog transplantierten Niere nicht überlebt haben (197).
4. Ausschließlich bei dieser Sonderform kann es auch in den nicht der Direktbestrahlung ausgesetzten homo- oder kontralateralen Lungenarealen zu Schädigungen nach der Strahlentherapie kommen, die nachweislich nicht von den Begleiterkrankungen herrühren.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen steht die Beobachtung von BENNETT et al. (5), daß ein Teil der bestrahlten Patienten eine

Strahlenpneumonitis bereits nach geringsten applizierten Dosen entwickelte, die für die Mehrzahl der Patienten völlig folgenlos blieben. Gerade in diesen Fällen kam es mehrfach zu einer beidseitigen diffusen Pneumonitis, obwohl nur ein Bruchteil eines einzigen Lungenflügels im Strahlenkegel gelegen hatte.

3c) Funktionelle und klinische Strahlenfolgeerscheinungen

Was sind die funktionellen Folgen einer radiogenen Lungenfibrose? Die Fibrosierung von Alveolar- und Kapillarwänden bewirkt eine Verlängerung des Blut-Luft-Diffusionsweges, die Verödung von Kapillarstrecken eine Einengung der Strombahn, d.h. eine Verkürzung der Kontaktzeit; beides wird unter dem Begriff des "alveolo-kapillären Block-Syndroms" zusammengefaßt. Als restriktiver Defekt wird die Störung sowohl der inspiratorischen Entfaltung als auch des expiratorischen Kollapses der Lunge bezeichnet. Die Diffusionsstörung müßte sich in einer Erhöhung im alveolo-arteriellen Gradienten des O_2 -Partialdrucks und einer Verminderung des arteriellen O_2 -Partialdrucks ausdrücken, die Restriktion in einer Verminderung der statistischen Lungenvolumina, insbesondere der Vital- und der Totalkapazität. Eine Obstruktion, die den meisten Autoren zufolge allerdings nicht zum Bild der typischen Lungenfibrose gehört, sondern durch Begleitkrankheiten verursacht wird, sollte eine Verminderung der dynamischen Lungenfunktionswerte, z. B. des Atemstoßvolumens, zur Folge haben.

Die bisherigen lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen bieten allerdings kein einheitliches, verlässliches Bild. Häufig fehlen genaue Angaben von Dosis und Bestrahlungstechnik, anhand deren erst ein Vergleich verschiedenartiger Ergebnisse möglich wäre. Meistens wird nur von geringen postaktinischen Veränderungen berichtet; doch auch davon gibt es Ausnahmen (10).

Ohne eine ins Einzelne gehende Darstellung und Diskussion seien einige Befunde ausgeführt:

Die Vitalkapazität fanden GISH et al. (137) um 10%, LEACH (155) um 40% vermindert; bei O'NEILL et al. (170) war sie erhöht, während SUTTON (194) keine Veränderung feststellen konnte. Ähnlich uneinheitlich verhielten sich die Änderungen des Residualvolumens (22). Bei HOFFBRAND et al. (22) waren die statistischen Lungenvolumina insgesamt reduziert. Die Diffusionskapazität ergab mehrfach eine Verminderung (22,36), bei BOUSHY (10) in 74% aller Fälle. Eine erniedrigte Diffusionskapazität führt zusammen mit alveolärer Hyperventilation zu einem verminderten alveolären CO_2 -Partialdruck (36). Reduziert wurden gefunden: die Compliance (22), der Atemstoß (10, 137) - bei BOUSHY (10) in 59% -, der expiratorische und inspiratorische Lungenwiderstand - bei BOUSHY in 70% -. Abnahme des Lungenwiderstands, des Atemstoßvolumens und Zunahme der Reservevolumina standen in keiner Beziehung zur Bestrahlungsdosis, aber waren signifikant höher bei Patienten mit größerer Obstruktion (10). Das ist eine Bestätigung der Auffassung, nach der die Obstruktion keine Strahlenfolgereaktion darstellt.

Klinisch bleibt die Lungenfibrose meist völlig stumm. Während sie sich im mittleren Lungenabschnitt häufiger manifestiert, macht sich eine Lungenspitzen-Fibrose erst bei deutlich herabgesetzter Vitalkapazität bemerkbar. Solange begleitende Lungenerkrankungen fehlen, ist die Prognose allermeist gut. Allerdings kann es je nach Schwere der Fibrosierung zur pulmonalen Hypertension bis zur Rechtsinsuffizienz, eventuell mit letalem Ausgang, kommen. Auch eine Sekundärinfektion kann ad exitum führen. Lungenindurationen nach Strahlenbehandlung des Bronchialkarzinoms sind gefürchtet. Dabei lassen sich die tumorbedingten von den strahleninduzierten Reaktionen nur schwer trennen (6). Differentialdiagnostisch ist zu beachten, daß auch die Lymphangitis unilateral vorkommen kann (30).

Röntgenologisch tritt Wochen bis Monate nach Bestrahlungsende meist eine Verschwommenheit der Lungenzeichnung (s.o.), später eine

netz- bis strangartige Verschattung auf (78). Auch bei negativem pulmonalem Röntgenbefund kann im bestrahlten Areal eine Mangel-durchblutung auftreten. Durch die Mikrozirkulation werden solche Mangel-durchblutungen später teilweise wieder ausgeglichen (29).

3d) Der Einfluß der Dosismenge sowie weiterer Faktoren

Was bestimmt das Ausmaß der Strahlenreaktion? Der Grad pulmonaler Strahlenveränderung hängt ab von der absoluten Strahlenmenge, der Volumendosis, dem Bestrahlungsmodus und der individuellen Disposition. Ausprägung und Progressionsgrad der Veränderung ergeben sich in erster Linie aus der verabfolgten Strahlenmenge (30); SIMAY und SZABÓ (78) machen für das Tempo der Schädigungsprozesse hauptsächlich die zeitliche Fraktionierung verantwortlich.

Bereits nach 2000 R HD, z.B. fraktioniert gegeben in täglichen Einzeldosen von 200 R, kommt es zur Strahlenpneumonitis (78). Die Exsudationen bilden sich nach 3-4 Wochen zurück, die mikroskopischen Entzündungszeichen erst nach Monaten. An ihre Stelle treten nach 4-5 Monaten progrediente Fibrosierungen. Unter gleichen Bedingungen fand NOTTER (64) nach 4000 - 5000 rad in 35 %, nach 5000 - 6000 rad in 69 % aller Fälle röntgenologische Veränderungen. Nach 4000 - 6000 rad HD im Lungenspitzenbereich kam es zu fibrosierenden Prozessen, die mit der Dosis anstiegen. Während 4000 - 5000 rad HD, fraktioniert verabreicht in 25 - 35 Tagen, 6 Monate später in 27 % röntgenologisch eine paramediastinale Fibrosierung ergaben, trat eine szintigraphisch registrierbare Minderdurchblutung in 46 % auf.

Bei 3000 R treten unabhängig vom Bestrahlungsmodus alle Symptome einer schweren Strahlenschädigung auf. Unter konventioneller Einzelbestrahlung liegt etwa bei dieser Dosierung das Maximum der exsudativen und fibrosierenden Reaktionen. Höhere Dosen hemmen die Proliferations- und Fibrosierungsvorgänge; nach 4000 - 6000 R nehmen die Strahlenfolgereaktionen wieder ab. Das Gewebe wird

widerstandslos und nach Einzeldosen über 6000 R vollständig atrophisch (1, 30). Infolge der verminderten Resistenz sind Sekundärinfektionen wie Peribronchitis oder Bronchopneumonie gefürchtete Folgen. Bei fraktionierter Dosierung treten diese Vorgänge erst nach größeren Strahlenmengen auf; bis zu einer Herddosis von 5000 - 6000 R in 30 Tagen ist mit einer Fibrosierung in der Regel zu rechnen (154).

Gleiche Herddosen vorausgesetzt, besteht zwischen der Strahlenfolgereaktion nach Orthovolt-Röntgenbestrahlung und der nach Gamma- bzw. Elektronenbestrahlung kein Unterschied; die letztere hat allerdings einen phasenbeschleunigten Reaktionsablauf zur Folge. Nützlich kann der steile Dosisabfall hochenergetischer Strahlung sein, wenn es - wie z.B. bei der Mamma-Bestrahlung - darum geht, tieferliegendes gesundes Gewebe zu schonen (1).

Die Strahlenreaktion tritt um so früher ein und ist umso heftiger, je größer das Bestrahlungsfeld, je kürzer das Bestrahlungsintervall und je höher die Einzeldosis innerhalb einer Fraktionierungsreihe ist (1). COTTIER (117) berichtet von 44 % Strahlenreaktionen bei einem 200 cm^2 großen Bestrahlungsfeld, die auf 22 % zurückgingen, nachdem das Feld auf 150 cm^2 verkleinert worden war. Eine Rasterbestrahlung, d.h. eine räumliche Fraktionierung, setzt die Belastung herab (78), ebenso die Verwendung eines Ausgleichsfilters (56).

Das Ausmaß des bestrahlten Volumens ist ein wichtiger Faktor unabhängig davon, ob es sich um Stehfeld- oder Rotationsbestrahlung handelt (5). Bei der Rotationsbestrahlung bestimmt die Felddbreite das exponierte Volumen und die Steilheit des Dosisabfalls. Bei der konventionellen Rotationsbestrahlung des Ösophagus ist die Häufigkeit von Lungenfolgereaktionen direkt abhängig von der Dosis und der Felddbreite. Bei einer Herdfelddbreite von 2 cm lassen sich optimale Ergebnisse in der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms erzielen, ohne daß es zu pulmonalen Gewebsreaktionen kommt (123). Mit zunehmender Felddbreite nimmt die Häufigkeit von Fibro-

sen stark zu (105). BÄSSLER und BUCHWALD (1) führen den mit 6 - 50 % im Schrifttum angegebenen hohen Prozentsatz radiogener Läsionen bei Rotationsbestrahlung auf die Vernachlässigung des Einflusses der Herdfeldbreite zurück.

Die Tangentialbestrahlung stellt eine wichtige Methode zur Herabsetzung der Strahlenbelastung dar. WATANABE et al. (92) berichten von einem Rückgang der Strahlenpneumonitiden von 73 auf 52 % durch die Anwendung der Tangentialbestrahlung. Die Toleranzdosis von 2000 rad bei Stehfeld mit Orthovolt-Röntgen konnte durch einen Tangentialansatz mit Telekobalt auf 4000 rad angehoben werden. Einen Durchbruch bedeutet die Tangentialmethode für die Mammakarzinom-Therapie: Nach Senkrechbestrahlung der Mamma liegt die Schädigungsrate zwischen 22 % (155) und 80 % (100), nach Stehfeldbestrahlungen von Lungentumoren, Ösophaguskarzinomen und malignen Granulomen zwischen 20 und 80 % (1). Durch die Mamma-Tangentialbestrahlung reduzieren sich die pulmonalen Komplikationen auf 1,5 % (151) bis 37 % (156).

Als Routinemethode empfehlen BECKER, FRISCHBIER und KUTTIG (103, 134) die tangentielle Telekobalt-Pendelmethode, die gegenüber der nicht bewegten Tangentialbestrahlung eine weitere Entlastung bedeutet. Damit sind nicht nur die klinisch feststellbaren, sondern auch die bloß funktionellen Bestrahlungsfolgen des Lungengewebes fast vollständig vermeidbar (22).

Jede neue Bestrahlungsserie erhöht die Komplikationsrate. Während nach einer präoperativen Mamma-Bestrahlung 3,7 % aller Patienten eine Strahlenpneumonitis erlitten, waren es 14,4 %, wenn die Therapie postoperativ wiederholt wurde (125).

Weit wichtiger als bei vielen anderen Organen ist die Rolle der individuellen Disposition für das Ausmaß der strahleninduzierten Lungenreaktion. Zur individuellen Disposition rechnen u.a. der Funktionszustand der nicht bestrahlten Lungenabschnitte und die Verhältnisse im kleinen Kreislauf. Am meisten betroffen von individuellen Faktoren ist das fibrotische Stadium (1, 64). Daß autoimmunologische Prozesse die Hauptrolle spielen können,

wurde oben beschrieben. Eine infektiöse Lungenerkrankung kann die Strahlenabsorption und damit die Schädigungsrate steigern (5). Eine besonders ausgeprägte Fibrosierung zeigen auch Sarkoidose-Kranke (78). Dagegen bedeutet das Vorhandensein einer chronischen Bronchitis keinen Störfaktor (136); durch die Bestrahlung wird weder die chronische Bronchitis bzw. die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Exazerbation noch das Ausmaß der Strahlenreaktion verstärkt. HOFFBRAND et al. (36) beobachteten sogar eine Verringerung der radiogenen Diffusionskapazitäts-Abnahme bei präexistenter chronischer Bronchitis (s. folgende Abb.).

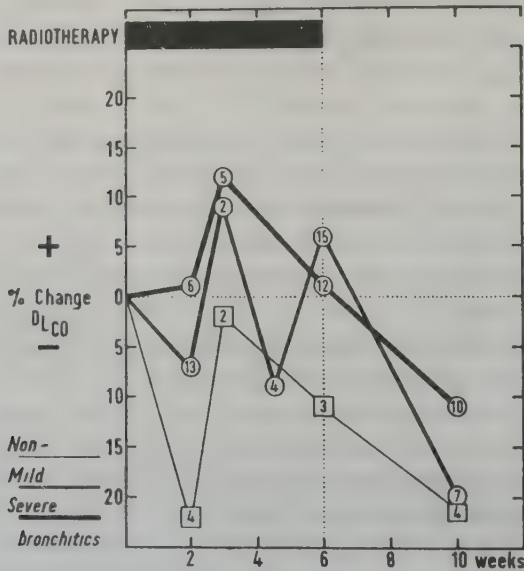


Abb. 8: Abnahme der Diffusionskapazität nach Strahlentherapie unter chronischer Bronchitis (obere Kurve). Die Zahlen auf den Kurven geben die Anzahl der jeweils untersuchten Patienten an, die Ordinate die prozentuale Änderung der Diffusionskapazität (D_{LCO}). Nach HOFFBRAND et al. (36).

In den Bronchien sind Bestrahlungsfolgen häufiger als im Lungenparenchym; denn die Bronchien besitzen eine größere Gewebsdichte, d.h. eine höhere Strahlenabsorption (161). Bei einer Untersuchungsreihe betrug der Strahleninsult der Bronchien 73 %, während das Lungenparenchym gleichzeitig nur zu 40 % betroffen war (10). Auch gegenüber anderen Organen hat Lungengewebe eine relativ geringe Absorption. Das ist bei Elektronen geringer Energie - etwa 7 - 8 MeV - zu berücksichtigen, damit die Herddosis in der Lungentiefe nicht zu hoch wird. Bei Bestrahlungsherden außerhalb der Lunge kann eine radiogene Pneumonitis vermieden werden, wenn die Tiefendosis unter Berücksichtigung der Thoraxwanddicke bestimmt wird. So soll bei Bestrahlung mit 8,8 MeV-Elektronen die 50%-Isodose mindestens im 5 mm Abstand außerhalb der Pleura parietalis liegen (64).

Zur Frage der therapeutischen Beeinflussung: Die meisten Autoren halten jede therapeutische Einflußmöglichkeit sowohl der akuten als auch der chronischen Strahlenpneumonitis für ausgeschlossen und lehnen Corticosteroide ab (1). GIMES (30) hält das Frühstadium therapeutisch für beeinflussbar und empfiehlt eine energische langandauernde Prednisonbehandlung direkt nach dem Auftreten der Frühsymptome. Eine Infektionsprophylaxe ist zu empfehlen (1); bei Dosen, welche die Zellproliferation unterdrücken, darf sie nicht fehlen.

4. Pleura

Strahlenbedingte Pleurareaktionen sind nach konventioneller Röntgenbestrahlung wesentlich seltener als solche des Lungenparenchyms (100, 114, 121, 127, 204). Bei hochenergetischer tangentialer (^{60}Co) Kobalt-Pendelbestrahlung mit 5100-5400 R in 3 Wochen ergab sich eine Schädigungsrate von 5,5 %, was im Bereich der Norm liegt (22). Auch hier erweist sich die Pleura gegenüber dem Lungenparenchym als strahlenresistenter.

Die geschädigte Pleura bildet kleine, röntgenologisch sichtbare Ergüsse etwa 3 - 4 Monate nach der Strahleneinwirkung (64). Die meisten von ihnen werden resorbiert, ein geringerer Teil wird verschwartet. Wegen der meist geringen Reaktion bleiben diese Schäden klinisch fast immer stumm. Pleurareaktionen wurden sowohl gleichzeitig als auch unabhängig von einer Strahlenpneumonitis gefunden (22).

V. Kapitel:

VERDAUUNGSTRAKT

1. Mundhöhle

Schleimhaut. Die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist qualitativ mit der der äußeren Haut vergleichbar, tritt jedoch früher und heftiger auf. Die Strahlenempfindlichkeit liegt um etwa 30% höher (2, 63). Die sog. "Schleimhautreaktion", eine Epitheliolyse mit fibrinöser Entzündung, setzt mitunter bereits am 12. Tag nach Beginn der fraktionierten konventionellen Bestrahlung ein, die exudativen Reaktionen der Haut unter vergleichbaren Bedingungen dagegen erst zwischen dem 15. und 20. Tag. Die radiogene Mucositis tritt ab 2000 R auf (50).

In der Radiosensibilität läßt sich folgende Reihenfolge erkennen (15): Velum palatinum, Hinter- und Seitenwand des Meso- und des Hypopharynx, Vallecula, Mundboden, Wangeninnenseite, Gingiva der Mandibula; der Zungenrücken ist resistenter.

Zu den chronischen Strahlenfolgen sind Nekrosen mit anschließender Narbenbildung, Adhäsionen, Teleangiektasien, Atrophie und Fibrose der Mucosa zu rechnen (15).

Eine Gesamtübersicht findet sich bei ENNUYER et al. (20). Pharynxkarzinome nach Schilddrüsenbehandlung sind beschrieben (135).

Zähne. Wie der Knochen so sind auch die Zähne in der Phase des Wachstums besonders strahlenempfindlich. Die Erscheinungen von Hypodontie, rudimentärer Wurzelentwicklung, Dilaceration oder abnormer Dentinbildung im Pulparaum können bereits nach Verabfolgung so geringer Strahlenmengen auftreten, wie sie z.B. bei der Bestrahlung eines Naevus oder eines Hämangioms Anwendung finden. Von den Strahlenfolgen sind am häufigsten die empfindlichen Odontoblasten im Bereich der Hertwig'schen Scheide betroffen (15).

Die geschilderten Schäden treten nach Dosierungen von 4000 - 6000 rad auf, fraktioniert appliziert innerhalb 4 - 5 Wochen; im oberen Bereich kann es zum völligen Sistieren des Zahnwachstums kommen. Das Ausmaß der Reaktion hängt wesentlich auch vom Entwicklungsstadium ab, in dem sich die betroffenen Gebißbereiche befinden (66).

Ausgewachsene Zähne sind wesentlich resistenter. Immerhin bewirken 4000 - 6000 rad, verteilt über 4 - 5 Wochen, eine ringförmige Entkalkungszone (s. Schema).

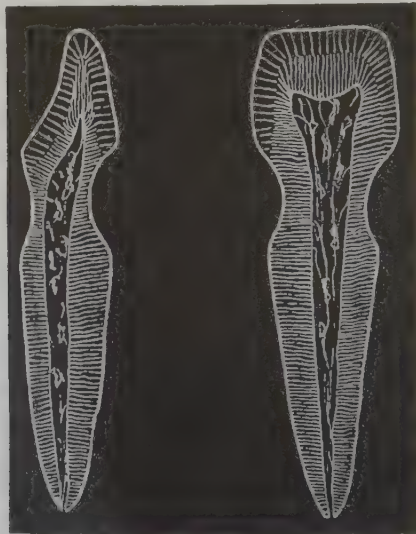


Abb. 9: Ringförmige Entkalkungszone am Zahnals von Schneidezähnen im Sagittal- und Frontalschnitt. Schema nach POYTON (66).

Nach höheren Dosen kommt es zu Erscheinungen von Pulpavernarbung, Gefäßverarmung und Fibrose im Periodontalspalt; Zahnausfall ist nicht selten (66). Die Karieshäufigkeit liegt nach Bestrahlung signifikant höher (128).

Wegen der Gefahr der Osteomyelitis und Osteoradionekrose sind Gebißsanierungen vor jeder Bestrahlung im Mundhöhlenbereich unbedingt abzuschließen. Es wird von einigen Autoren eine vollständige Entfernung aller Metallteile gefordert, weil diese sehr gefährliche "hot spots" im Isodosenverlauf erzeugen können (50).

Tonsillen. In der Spätphase werden bestrahlte Tonsillen meist fibrös und atrophisch. Nach Ganzkörperbestrahlung stellen nekrotisierende Tonsillitiden eine gefährliche Eintrittspforte für septische Komplikationen dar (15).

Speicheldrüsen. Die Speicheldrüsen gelten als relativ strahlenempfindlich; nach mehreren 1000 R konventioneller Bestrahlung kommt es zur Atrophie und Fibrose des exokrinen Drüsengewebes, was zu einem mindestens teilweisen Versiegen des Speichelflusses führt und als radiogenes Sjögren-Syndrom bezeichnet wird. Die Empfindlichkeit der serösen Drüsen der Mundhöhle entspricht derjenigen der Schweißdrüsen der Haut, während mucöse Drüsen etwas resistenter sind. Infektiöse Komplikationen und Plattenepithel-Metaplasien in den Ausführungsgängen sind postaktiv nicht selten (15).

Parotis. Nach fraktionierter Bestrahlung mit Orthovolt-Röntgen treten die ersten im Sialogramm sichtbaren Gewebsveränderungen der Parotis ab 1000 R, nach Hochvolt-, Telekobalt- oder Telecaesiumtherapie schon ab 800 rad auf: Es zeigt sich ein leichter "flou" des Gewebes und eine geringe Spreizung der Gangverzweigung infolge entzündlicher Ödeme. Bis zu Dosen von 3000 rad findet sich eine fleckige Zeichnung des Drüsengewebes mit zunehmender Verengung und Verarmung an Drüsenkanälchen und einem Rückfluß von den Ductus in die Acini. Die Erscheinungen kulminieren nach mehr als einem Jahr im Bild des "entlaubten Baumes". Bei höheren Dosen herrscht die Symptomatik einer Parotitis vor, die nach längerer Zeit in ein skleroatrophisches Bild übergeht (71).

CECHETTI und SASSI (12) unterscheiden fibroblastische, nicht fibroblastische, sowie gemischte Formen und schlagen wegen der grossen Variabilität den Begriff "Bestrahlungsparotidopathie" statt "Parotitis postirradiatoria" vor.

Klinisch kommt es ab 3000 R (50) zur Verminderung der Speichelabsonderung und infolgedessen zu Schluckbeschwerden, eventuell zum Trisma mit Sklerosierung der Gesichtsmuskulatur.

Nach äußerer Bestrahlung oder (^{131}J)Jod-Inkorporation kann gelegentlich innerhalb weniger Stunden eine akute "Parotitis" auftreten, deren Ursache ungeklärt ist (15).

2. Ösophagus

Die postaktinischen Schleimhautveränderungen des Ösophagus ähneln denen der Mundhöhle. Eine völlige Reepithelisation ist selbst nach Dosen von 3000 R die Regel, wenn auch die regenerierte Schleimhaut leicht atrophisch bleibt. Sind die mittleren Wandschichten geschädigt, können sich vorübergehend Schleimhautdivertikel bilden. Wandfibrosen, submucöse Vernarbungen und bisweilen Teleangiektasien sind die Spätfolgen (15). Vermutlich wegen auftretender Regurgitationen des Magensaftes sind die Schäden im distalen Ösophagusdrittel ausgeprägter (144).

3. Magen

FRIEDMAN (133) beschreibt vier Typen radiogener Magenläsionen: Dyspepsie, Gastritis, chronisches Spätulcus und akute Ulceration.

Die Dyspepsie, die nicht mit dem üblichen "Röntgenkater" identisch ist, tritt 6 Monate bis 4 Jahre nach der Therapie auf und bleibt klinisch und röntgenologisch unsichtbar (133). Nach konventioneller Bestrahlung findet sich eine Anacidität fast regelmäßig (15).

Die Gastritis beginnt meist 1 - 12 Monate nach Therapiebeginn. Röntgenologisch ist ein Spasmus oder eine Stenose des Antrums nachweisbar; im Gastroskop erblickt man eine Glättung der Schleimhautfalten und eine Atrophie der Schleimhaut - Erscheinungen, denen eine Fibrose des submucösen Bindegewebes zugrundeliegt (133).

Ausgeprägte Schleimhautveränderungen sind bereits nach fraktionierter Bestrahlung mit 1600 R die Regel. Tierexperimentell hat sich die Salzsäureproduktion radiosensibler gezeigt als diejenige des Pepsins, wobei der Sekretionsabnahme zeitlich eine Phase der Hypersekretion vorausgeht (15).

Ein chronisches Spätulcus kann nach langfristig fraktionierter Verabreichung von 2500 - 4500 R auftreten und entsteht häufiger über angiomesenchymale Störungen statt als direkte Strahlenfolge (15). Es erscheint 1 Monat bis 6 Jahre nach der Therapie mit den gewöhnlichen Symptomen gastritischer Ulcerationen; der Durchschnitt liegt bei 5 Monaten. Zu beachten ist, daß speziell bei der radiogenen Magenulceration Nahrung und säurebindende Agentien keine Besserung verschaffen. Eine Spontanheilung ist möglich und verläuft oft so langsam, daß keine Narbe zurückbleibt. Die submucöse Fibrosierung führt allerdings häufiger zur Antral-Stenose, bei der eine partielle Gastrektomie angezeigt ist (133).

Das akute Röntgenulcus ist die schwerste radiogene Magenläsion und tritt normalerweise 1 - 2 Monate nach Therapieende auf. Die tiefe Ulceration führt häufig zum Durchbruch, wobei ein Perforieren in den Peritonealraum meistens durch das Omentum, Darmschlingen oder die Bauchdecke verhindert werden kann. Die schwere Symptomatik ist von heftigen Schmerzen begleitet; häufig kommt es zu Blutungen. Wegen der Gefahr der Hämorrhagie und der Perforation ist eine rasche Operation grundsätzlich induziert (133).

Für das radiogene Magenulcus ist die gastroskopische Symptomatik charakteristisch: Der strahlengetroffene Bereich, gewöhnlich das Antrum, ist in einen steifen Schlauch verwandelt, dessen Peristaltik vermindert oder völlig aufgehoben ist. Die Ulcera sind tief und scharf begrenzt; der übrige Teil der Magenwand zeigt ödematöse Beschaffenheit (171).

Während WOOD et al. (209) histologisch keine Unterschiede gegenüber nicht-radiogenen Magenulcera fanden, weisen SYLVÉN et al. (83) auf eindeutige Unterschiede der Gefäß- und der Zellkernveränderungen hin. Tierexperimentell wurde wahrscheinlich gemacht, daß die Auslösung einer Ulceration über eine Magenentleerungsstörung indirekt über das Vegetativum erfolgt. Angiomesenchymale

Läsionen fanden sich häufig, Schädigungen der Wandmuskulatur seltener (15).

Eine ausführliche Zusammenstellung der Symptome primärer und sekundärer Radioläsionen des Magen-Darm-Kanals findet sich bei VIGUIÉ (88), Angaben zur Prophylaxe bei LAUGIER et al. (47).

Im Gegensatz zu der Empfehlung von NIKLAS und WACHSMANN (63), die 5500 rad in 4 - 6 Wochen für den gesamten Gastrointestinaltrakt als Höchstdosis betrachten, liegt die Toleranzgrenze des Magens für klinische Akut- und Dauerschäden nach SYLVÉN et al. (83) bereits bei 4300 rad $\pm$ 10% in 5 Wochen, nach SELL und JENSEN (76) bei 4000 R in 5 - 9 Wochen und nach FRIEDMAN (133) bei 3500 rad ebenfalls in 5 - 9 Wochen. Allerdings ist diese Grenze, der psychosomatischen Irritabilität des Magens entsprechend, individuell äußerst unterschiedlich; einige Individuen, die eine Herddosis von mehr als 5000 R erhielten, zeigten nicht einmal Dyspepsie (76). Schon 3000 R HD, in zwei Einzeldosen im Abstand von 8 Tagen verabreicht, führte zu einer nekrotisierenden Ulceration (209). Über 4500 R HD findet sich eine Ulceration in 25 - 30 % aller Fälle; mit einer Dosiserhöhung nimmt zugleich die Zahl der Perforationen und Hämorrhagien zu (133).

In der ersten Zeit der Hochvolttherapie von lumbalen Lymphknotenmetastasen kam es infolge des großen Bestrahlungsvolumens häufig zur Ulceration des Magens (23). Infolge der engen Nachbarschaft der retroperitonealen Lymphknoten führt eine Änderung der Feldtechnik keine Strahlen-Entlastung des Magens herbei (76). Kritisch sind vor allem die Metastasierungen der nicht-seminomatösen Hodentumoren, die mit 4500 - 5000 R in 5 Wochen eine höhere Dosierung erfordern als diejenigen der seminomatösen Hodentumoren (166).

Radiogene Tumoren von Magen und Darm sind unbekannt (211). Verwechslungen von Radioläsionen mit Karzinomen werden berichtet; so beschreibt LANE (46) zwei Fälle schwerer Gastritis, die auf eine

Röntgentiefentherapie nach Nephrektomie auftraten und ein Magenkarzinom vortäuschten. Eine palpierbare postaktinische Schwellung im Epigastrium kann sowohl durch eine Metastasierung als auch durch eine strahleninduzierte Magenperforation verursacht sein (76).

4. Leber, Galle, Pankreas

Leber. Genauere Vorstellungen über das Ausmaß radiogener Läsionen der Leber existieren erst seit wenigen Jahren. Das weitgehende Fehlen klinischer und funktioneller Strahlenfolgen hatte annehmen lassen, die Leber sei verhältnismäßig wenig strahlenempfindlich. Noch COTTIER (15) nennt die Berichte über die Strahlenkomplikationen bei diesem Organ spärlich. Erst die bahnbrechenden Arbeiten von USSELMAN 1965 und 1966 (199, 200) zeigten mit Hilfe der Leberszintigraphie, der empfindlichsten Methode zum Nachweis von Strahlenveränderungen dieses Organs, daß es schon nach relativ geringen Dosen in den strahlengetroffenen Gewebsanteilen zu einer starken Verringerung der Isotopenaufnahme kommt.

Bei der Telekobaltbestrahlung steigt unmittelbar nach Bestrahlungsbeginn die Funktion des Lebergewebes an: Die Acini um die Zentralvenen sind blutgefüllt, der Leberblutdurchfluß steigt; es tritt eine Leberschwellung ein. Nach höheren Dosen tritt das Umgekehrte auf; zugleich geht die Funktion der Parenchym- und insbesondere der Kupfer'schen Sternzellen zurück. Einen Monat nach der Strahlenapplikation ist die Speicherungsfähigkeit des intrahepatischen RES, sowie die Anreicherung für (^{131}J)Jod-Bengalrosa verringert (70). Dabei zeigt sich das RES empfindlicher als die Leberparenchymzellen (54, 153).

Allerdings liegen dieser Feststellung nur szintigraphische Untersuchungen zugrunde, genauer gesagt ist also die Kolloidspeicherungsfähigkeit der Leber radiosensibler als ihre Sekretionsfähigkeit für Farbstoffe. Das ist verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Bestrahlungsreaktion primär am Gefäßsystem ansetzt und dort meist die schwerwiegendsten Folgen zeigt (142, 168).

Die übrigen Veränderungen entsprechen dem Budd-Chiari-Syndrom. Es finden sich Sinusoid-Erweiterungen, ein Erythrozytenstau in der Region der Zentralvenen, Degenerierungen der Parenchymzellen in den Zentren der Lobuli bis hin zum völligen Verschwinden dieser Zellen (38), Hämorrhagien der Acini in den Läppchenzentren und Fibrosierungen um die Zentralvenen (70).

Bei geringer Ausprägung sind diese pathologischen Veränderungen reversibel, wahrscheinlich über die Ausbildung venöser Kollateralkanäle (38). Die Untersuchungen von JOHNSON et al. (145) zeigen, daß auch die Verringerung der Isotopenaufnahme reversibel sein kann. Allerdings ist nach Überschreiten einer Herddosis von 3000 - 4000 rad eine Erholungsfähigkeit weder festgestellt noch zu erwarten, da eine irreversible Fibrose bzw. bei stärkerer Belastung eine Schrumpfung resultiert (54).

Während frühere Untersuchungen (116, 145, 153) die Strahlengrenze der Leber unter Telekobalt bei 3000 R HD vermuten ließen, sind inzwischen bereits bei einer Gesamtdosis von 2000 rad HD Speicherdefekte festgestellt. Nach Herddosen von 2500 - 4500 rad fand sich autopsisch jedes Mal ein stark geschrumpfter Leberlappen. Damit erscheint die Gewebsempfindlichkeit der Leber wenig verschieden von der des Nierenparenchyms (54). Nach Dosen von 4000 rad fand sich in 40% eine "Bestrahlungshepatitis" (38).

Biopsisch oder funktionell gesicherte Radioläsionen brauchen klinisch noch nicht in Erscheinung zu treten. Bei pathologischen Werten des Leberfunktionstestes, Durchblutungsinsuffizienz der Leber, Hepatomegalie und Aszites sprechen KAPLAN und BAGSHAW (38) von einer "Bestrahlungs-Hepatitis".

Zu funktionellen Ausfällen kommt es erheblich seltener als zu szintigraphisch meßbaren Speicherungsdefekten deshalb, weil infolge der großen Ausdehnung des Organs meist nur Teilbereiche getroffen werden. Über die klinischen Folgen entscheidet also vor allem das Ausmaß derjenigen Organbereiche, die durch eine geschickte Bestrahlungstechnik außerhalb des Strahlenkegels gehalten werden können. Die Frage nach der höchstmöglichen Dosis, bei der die vital notwendige Organfunktion gerade noch gewährleistet ist, ist deshalb streng zu trennen von der Toleranzdosis des Lebergewebes an sich.

Eine Strahlentherapie der Leberbeteiligung bei M. Hodgkin und M. Boeck führt leicht zur Depression der Hämatopoese, weshalb KAPLAN und BAGSHAW (38) eine relative Steigerung der externen Strahlendosis auf 1800 - 2000 rad bei gleichzeitiger Reduktion der inkorporierten Radiogoldmenge vorschlagen.

Große Gallenwege und Gallenblase. Die Gallengangszellen hält COTTIER (15) für empfindlicher als die Leberzellen, deren Empfindlichkeit er allerdings, wie oben gezeigt, zu niedrig ansetzt. Hohe Dosen führen zur Schleimhautnekrose (15).

Ein Strahlenkater ist häufig von einem Konzentrationsanstieg der flüssigen Galle begleitet bei gleichzeitiger Verdünnung des Duodenalinhalts (16).

Pankreas. Dosen unter 1000 R führen häufig zur interstitiellen Fibrose, dagegen noch kaum zur Beeinträchtigung der exokrinen Funktionen. Über 1000 R ist die interstitielle Fibrose die Regel. Auch sehr hohe Dosen haben direkt nur angiomesenchymale Schäden, kaum solche des Drüsenparenchyms zur Folge; anschließend kommt es zur Nekrose (15).

5. Intestinum

5 a) Allgemeine postaktinische Reaktionen

Wegen der häufigen Lokalisation bestrahlter Organe im Bauch- und Unterleibsbereich sind die Strahlenfolgereaktionen des Darmes entsprechend zahlreich. Eine Übersicht über die umfangreiche kasuistische Literatur findet sich bei SENN und LUNDGAARD-HANSEN (77).

Die einzelnen Darmabschnitte unterscheiden sich teilweise erheblich in ihrer Strahlenempfindlichkeit, dagegen nicht grundsätzlich in der qualitativen Ausprägung ihrer radiogenen Komplikationen der zugehörigen klinischen Symptome.

Die Strahlenfrühreaktion tritt schon während der Behandlung auf. In den allermeisten Fällen besteht sie nur aus einer vorübergehenden Darmreizung mit schleimig-blutigen Durchfällen und klingt nach einer Woche bis einen Monat wieder ab (60).

Die Frühreaktion läßt keine Aufschlüsse auf die Spätreaktion zu (13, 141).

Die Spätreaktion tritt frühestens nach einem Monat, oft erst nach mehreren Jahren auf; eine 15-jährige (13) und eine 16-jährige Latenz sind beobachtet. Verlauf und Schwere der Spätreaktion sind von der Latenzzeit unabhängig (60).

Je nach dem Hauptansatzpunkt der Strahlenreaktion des Darmes unterscheidet TODD (197) zwischen einer "intrinsic" und einer "extrinsic reaction". "Intrinsic reactions" gehen von der Schleimhaut aus und können, je nach Ausmaß, auch tiefere Darmwandschichten erfassen. Die schwersten Formen dieser Komplikation sind Abszeß, Ulcus, Perforation und Stenose.

Ist das umliegende mesentheriale Bindegewebe von Strahlendosen getroffen, die über seiner Toleranzgrenze liegen, finden hier die Entzündungsprozesse statt. Diese sog. "extrinsic reaction" entsteht infolge einer multiplen Thrombose der kleinen Gefäße mit Infarzierung (14). Ihre Spätform ist die gefürchtete Beckenfibrose mit tumorähnlichen Kachexiezuständen. Vor allem in fortgeschrittenen Fällen sind beide Prozesse häufig miteinander kombiniert.

MASON et al. (55) beschreiben wichtige pathologisch-anatomische Veränderungen am strahlengeschädigten Darm:

1. an der Mucosa: Atrophie und flache Ulcerationen;
2. an der Submucosa: Zellinfiltration, Lymphödem, fibröse Elemente, Gefäßteleangiectasien;
3. am Mesenterium: Verdickung und Schrumpfung; diese Veränderungen gleichen denen des Morbus Crohn.

Dementsprechend finden sich bei den Relaparatomien ein unflexibler, brüchiger Darm mit Wandverdichtung, Teleangiektasien, eine fibröse Schrumpfung des Mesenteriums, eine Schlingenverbackung und erweiterte Schlingen oral vom Prozess. Speziell am Colon lassen sich Strikturen und perforierende Befunde mit Abszeßbildung ähnlich der Diverticulitis erkennen.

Die Geschwüre weisen wie die der Haut wenig Granulationsgewebe auf. Sie finden sich häufiger im aboralen als im oralen Abschnitt und führen regelmäßig zu Narbenstenosen (55). Der Eintritt peritonitischer Ereignisse ist selten. Im Bereich der Serosa bzw. des Mesenteriums kommt es bisweilen zu einer regionalen Enterocolitis (15). Eine Eisenresorptionsstörung ist beschrieben (160), ebenso ein ausgesprochenes Mal-Absorptions-Syndrom (139).

Zu den Symptomen einer radiogenen Enteritis bzw. Colitis zählen abdominale Koliken, Subileus, Diarrhöen, Tenesmen, Defäkationsbeschwerden, unregelmäßiger, mengenmäßig geringer Stuhlgang, Blut- und Schleimbeimengungen und profuse Blutungen. Rektale Schmerzen können bis in die Schenkel ausstrahlen (13).

Zur Differentialdiagnose sind regelmässige Röntgenkontrollen eine wichtige Hilfe (14). Die akuten, sich auf einen kleinen Darmabschnitt beschränkenden Strahlenreaktionen sind durch das gestörte Innenrelief, die veränderten Darmumrisse, die Motilitätsstörungen und den langanhaltenden Kontrastmittelbeschlagn eindeutig zu diagnostizieren. Postaktinische Entzündungen erstrecken sich normalerweise nicht nur auf eine Seite, sondern auf die ganze Zirkumferenz des Darmes. Sekundär-tumoröse, rezidiv bedingte Darmwandinfiltrationen sind nach der Strahlentherapie gynäkologischer Tumoren erfahrungsgemäß wesentlich seltener als Strahlenreaktionen. Im Zweifelsfall sollte man solange eine Strahlenfolgereaktion annehmen, bis das Gegenteil erwiesen ist.

Beim Strahlenulcus sind die Nachbarbereiche selten von der Strahlenreaktion völlig verschont; ein tumoröser Darmeinbruch ist dagegen wesentlich häufiger streng lokalisiert und umschrieben.

Röntgenologisch ist die schwere Beckenfibrose von einem Tumorrezidiv ununterscheidbar. Ist die Beckenfibrose mit einem Tumorrezidiv kombiniert, kann es selbst in der Biopsie zur Fehldiagnose kommen, wenn aufgrund der röntgenologischen Ununterscheidbarkeit die Excision versehentlich nur aus dem fibrotischen Bereich vorgenommen wird (14).

5 b) Das Ausmaß der Strahlenreaktion bestimmende Faktoren

Die verschiedenen Abschnitte des Darmes zeigen qualitativ ähnliche Strahlenreaktionen, aber eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit. Es läßt sich folgende Empfindlichkeitsreihe von hoher zu abnehmender Empfindlichkeit aufstellen: Duodenum und oberes Jejunum, mittleres Jejunum, Ileum, Appendix, übriges Colon; das letztere ist etwas resistenter als der Magen (15, 133). Die von NIKLAS und WACHSMANN (63) angegebene Toleranz von 5500 - 6000 R in 4 - 6 Wochen dürfte zumindest für einzelne Darmabschnitte zu hoch gegriffen sein. Dagegen gilt das Rektum als wesentlich resistenter (s.u.).

Die überraschend hohe Häufigkeit radiogener Darmläsionen wird immer wieder betont. NEUMEISTER et al. (165) beschreiben bei 82% mit Radium behandelter Frauen intestinale Strahlenreaktionen. Der angegebene Schädigungsanteil wechselt allerdings beträchtlich von Autor zu Autor, je nach dem, ob auf die klinisch, die röntgenologisch oder die histologisch feststellbaren Läsionen Bezug genommen wird. Zur klinischen Manifestation kommt es nur bei einer Minderheit der Strahlenreaktionen.

Der Grad der Strahlenreaktion hängt außer von den technischen Parametern wie der Dosishöhe etc. auch von vorausgegangenen Einwirkungen wie Laparatomen oder entzündlichen Prozessen ab, die bereits zu Adhäsionen von Darmschlingen geführt haben können (72). Enterogene Infektionen, sowie mechanische und peptische Faktoren können auslösende Momente darstellen (15).

Das individuelle Geschick und die Erfahrung mit der Bestrahlungsmethodik ist ein weiterer nicht zu unterschätzender Faktor: Bei einem Wechsel des Personals (57) oder der Behandlungsmethode (60, 68, 93) ließ sich jeweils ein vorübergehender Anstieg der Schädigungsrate verzeichnen.

Zu den Prädispositionsstellen der Schädigung durch die Radium-Kontakttherapie beim Cervixkarzinom zählen die unteren Schlingen des Ileum, die Sigmaschlinge und die Rektumvorderwand in Höhe von 4 - 12 cm oberhalb des Anus (93).

Vermutlich verringert sich die Häufigkeit radiogener Darmläsionen nach Kollumkarzinom-Therapie, wenn eine ausschließliche Perkutanbestrahlung statt einer Kombinationstherapie mit Radium durchgeführt wird (14).

5 c) Prognostische und therapeutische Gesichtspunkte

Prognostisch ist die ausgeprägte Neigung zur Spontanheilung zu betonen. Eine Operation ist deshalb zumeist nur bei einer rapiden Verschlechterung des Befundes oder in Notsituationen indiziert (60). Die Lumenerhaltung wird oft schon durch die Kotpassage gewährleistet (159). REQUARTH und ROBERTS (177) beschränken die Kolostomie auf Fälle mit ausgeprägter bis vollständiger Darmokklusion.

Bei der gefährlichen diffusen Blutung nützen Tamponierungen wenig; einzig die frühzeitige Resektion des blutenden Darmabschnittes hat Aussicht auf einen therapeutischen Erfolg (60).

Ist es zu einer Darm-Vagina-Fistel gekommen, stellt ein Anus praeternaturalis die Voraussetzung dar für den späteren operativen Verschluß der sich im Laufe der Zeit verkleinernden Fistel (89).

5 d) Intestinum tenue

Eine postaktinische Endarteriitis kann noch Jahre nach der Strahlentherapie zu Stenosen, Blutungen, Perforationen und Fisteln des Dünndarms führen (11). Röntgenzeichen einer Radioläsion des Dünndarms sind (angelehnt an 55):

1. Lumeneinengung, Distanzvergrößerung zwischen zwei Schlingen und knötchenförmige Aussparungen (Folgen des Submucosaödems);
2. Peristaltik-Armut, auf Palpation unveränderliche Abknickungen, seeförmige Kontrastansammlungen (Folgen der Mesenterialschrumpfung, Verwachsungen, Verballung von Schlingen);
3. Mucosaverlust;
4. das wichtige Symptom der "tacked down mucosa": An einer durch Verwachsung vorgezogenen Schlinge wird der Mucosasaum über das Darmniveau nach außen ausgekrempelt.

Die Toleranzgrenze des Dünndarms wird mit 4200 rad in 5-9 Wochen angegeben (133).

5 e) Colon und Rektum

Strahlenfolgen des Dickdarms sind häufiger als die des Magens oder der übrigen Darmabschnitte. Von Komplikationen ist das Sigmoid nach einer gynäkologischen Bestrahlung wesentlich häufiger betroffen als das Rektum. PESSEL (174) berichtet z.B. von einer Sigmaläsion in 47% aller Fälle, während das Rektum demgegenüber nur zu 28% betroffen war. Alle diejenigen postaktinischen Beckenuntersuchungen, die sich auf das Rektum beschränken, müssen also zu einer Fehleinschätzung des Strahlenrisikos führen (14).

Die Prokto-Sigmoiditis tritt bisweilen schon während der Bestrahlung auf, häufiger nach einer sechs- bis neunmonatigen Latenz. Ihre Häufigkeit beträgt 1-25%, je nach Technik und Dosishöhe (14).

Eine milde Form der Strahlenreaktion stellt die passagere Lumenverschmälerung dar; es handelt sich dabei um einen leichten, oberflächlichen Entzündungsprozeß als Folge eines Schleimhautödems. Ein Darmspasmus kann gleichzeitig vorhanden sein.

Mittelgradige Strahlenreaktionen am Dickdarm heilen mit einer Vernarbung aus und hinterlassen funktionell bedeutungslose, zu meist kurze annuläre Rektum- oder Sigma-Stenosen. Im Gegensatz zu den Tumorstenosen bleibt hier die Darmwand noch dehnbar und die Passage möglich. Im Rektoskop zeigen sich etwa 4 - 8 cm oberhalb des Anus Ödembildungen, vaskuläre Kongestionen und bisweilen diffuse Schwellungen der Schleimhaut mit einer Auflagerung von Schleim und Fibrinfetzen. Es besteht eine ausgeprägte Blutungsneigung. Der Entzündungsprozeß bleibt weitgehend auf die Mucosa beschränkt.

Bei der schweren Prokto-Sigmoiditis stellen sich einzelne oder multiple, konfluierende Erosionen oder Defekte der Schleimhaut und beim Tiefergreifen der entzündlichen Prozesse eine Ulcus-Bildung ein. Eine Gefäßarrosion kann zu lebensbedrohlicher Blutung führen. Auf dem Wege von Perforationen können Abszesse in die freie Bauchhöhle, in benachbarte Organe oder in das ischiorektale Gewebe einwandern. Im Verlauf nehmen die Gewebsreaktionen zunehmend einen chronischen Charakter an; die völlige Fibrosierung und feste Verpackung mit den Parametrien stellt den Endzustand nach schwerer Prokto-Sigmoiditis dar (14).

Während bei der leichten Prokto-Sigmoiditis eine Röntgenuntersuchung meist unergiebig ist (14), ist das Röntgenbild bei den mittleren und schwereren Fällen spezifisch und ähnelt der Colitis haemorrhagica ulcerosa (37). In der Frühphase sind konstante Darmspasmen (55), eine Anarchie der Schleimhautfalten und eine teilweise Unterbrechung des Schutzschleimsaumes sichtbar (37). In der Phase des Entzündungsmaximums erscheinen das Innenrelief und die Darmumrisse hochgradig gestört (14); später sieht man ein röhrenähnlich starres Rekto-Sigmoid ohne Ausbuchtungen. Zur sicheren Diagnose reicht die Röntgenuntersuchung allein allerdings nicht aus (37).

Das Strahlenulcus weist eine ähnliche Symptomatik auf wie die Prokto-Sigmoiditis, allerdings in schwererem Ausmaß. Typisch sind vor allem die gefürchteten Blutungen. Die Latenz beträgt im Durchschnitt 6 - 12 Monate, viereinhalb Jahre sind beobachtet. Die Prädisloktionsstelle ist die Rektumvorderwand in Collum- und Cervixhöhe, d. h. 4 - 8 cm oberhalb des Anus. Pathogenetisch sind die Veränderungen dem Strahlenulcus der Haut analog. Ein atrophisches, mit Teleangiektasien bedecktes und durch bindegewebige Indurationen an der Unterlage fixiertes Hautareal, das Ulcus, bewirkt eine Schrumpfdeformität der vorderen Rektumwand.

Der Endzustand einer schweren radiogenen Dickdarmläsion zeichnet sich durch Starre und Schrumpfung der Darmwand mit erheblicher Lumenverschmälerung aus. Die Zahl der Windungen ist geringer geworden; der Darm hat sich insgesamt verkürzt; das Innenrelief ist völlig zerstört. Hat sich auch das perirektale Bindegewebe an der Entzündung beteiligt, kommt es zur Beckenfibrose, die weitgehend irreparabel ist: "Eisenhartes", derb-schieliges Narbengewebe ummauert die Rektumwand und kann sie völlig komprimieren (14).

Nach FRIEDMAN (133) liegt die Toleranz des Colon transversum bei 4500 rad in 5 - 9 Wochen. Die Häufigkeit von chronischen Diarrhöen, rektalen Blutungen, Stenosen des Sigmas und des Rektums nach Megavolttherapie des Kollumkarzinoms ist unter 5500 R gleich Null, über 6000 R beträgt sie 41% (11).

Rektum. Die Rektalschleimhaut ist empfindlicher als die äußere Haut (2). Im Gegensatz zu LISSNER (50), dessen Empfindlichkeitsangaben mit 4500 R in 6 Wochen der Toleranz der übrigen Darmabschnitte entsprechen, ist das Rektum mehreren Autoren zufolge relativ strahlenresistent. Die rektale Toleranzdosis wird von MÖLLER und MELLIN (60) mit 8000 R und von FRIEDMAN (133) mit 8000 rad in 5 - 9 Wochen angegeben.

Strahlenschäden des Rektums nach der Kollumkarzinom-Therapie treten in 3,2 - 35% aller Fälle auf. Diese Angaben der Literatur

sind allerdings nicht vergleichbar, weil die unterschiedlichsten Kriterien für Schädigungen angewandt werden. Dabei treten mehr als vier Fünftel von allen Komplikationen bis zur Fünfjahresgrenze innerhalb der beiden ersten Jahre auf (57). Die Proctitis factitialis (109), Rektalulcera und -fisteln finden sich - entsprechend der höheren Bestrahlungsintensität - fast ausschließlich an der Rektumvorderwand.

Vor der Ausbildung einer Rektovaginalfistel kommt es nach einer verschieden langen Periode scheinbarer Restitution zu gehäuftem Durchfall mit Schleimbeimengungen und geringen Blutspuren. Ursache ist eine Ulceration mit verhärtetem Randwall an der vorderen Rektumwand, zumeist etwa 4 - 5 cm oberhalb des Analsphinkters. Ein Drittel bis die Hälfte dieser Ulcerationen entwickelt sich zu Fisteln weiter. Konstanter Stuhldrang deutet auf die bevorstehende Entwicklung einer Fistel, welcher mit deren Ausbildung schlagartig nachläßt.

Je nach Strahlenintensität und -ausbreitung kann es auch zu Veränderungen in den Parametrien kommen, welche ihrerseits zur Einengung und Verziehung des rektalen Lumens führen können. Bei der Proctitis imponiert rektoskopisch eine starre Rektalwand, bei der Periproctitis eine diffuse, glatte Verhärtung der Parametrien mit eingeengtem Rektallumen. Unter den klinischen Symptomen sind rektale Schmerzen beschrieben, die bis in die Oberschenkel ausstrahlen (13).

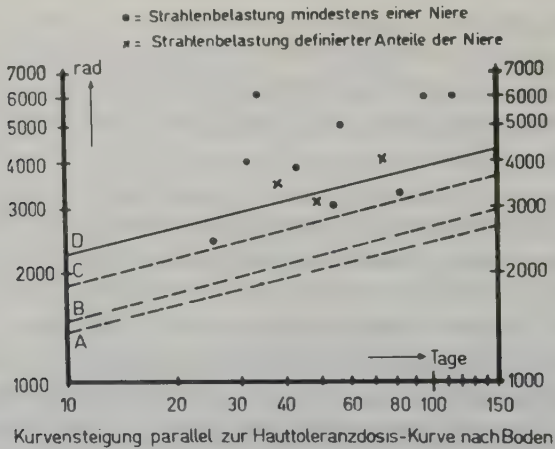
Nach der Cervixkarzinomtherapie sind Rektumläsionen häufiger als diejenigen der Blase (68, 93) und entwickeln sich schneller (68): Durchschnittlich 6 Monate dauert es bis zum Erscheinen der Rektalulcera gegenüber 3 Jahren bei solchen an der Blase. Nach DYROFF und SIEGERT (124) ist diese höhere Strahlenempfindlichkeit nur vorgetäuscht; die schwierige Dosisermittlung und das häufige Absinken des Radiumträgers nach dorsal, also rektumwärts, sei in den meisten Fällen für den massiveren Insult verantwortlich (188).

VI. Kapitel:

UROGENITALSYSTEM

1. Niere

Die Strahlentoleranzgrenze der Nieren liegt bei langzeitiger Fraktionierung zwischen 1700 und 2300 R (15, 95).



D: sichere Schädigung nach Kunkler et al.

C: obere Toleranzgrenze bei Bestrahlung auf die medialen Drittel beider Nieren nach Paterson

B: obere Toleranzgrenze bei Bestrahlung beider Nieren nach Paterson

A: absolute Sicherheitsgrenze nach Kunkler, Farr und Luxton

Abb. 10: Nierentoleranzkurven. Auswirkung der Zeitdauer fraktionierter Bestrahlung auf die Dosishöhe der Toleranzgrenze. Nach WÖLLGENS, ALBRECHT und PETSCHEN (95).

FRIEDMAN (133) gibt eine Maximaldosis von 2500 rad in 3 - 6 Wochen bei Totalbestrahlung beider und von 5000 rad in 5 - 9 Wochen bei Teilbestrahlung nur einer der beiden Nieren an. Die Maximaldosis für die Gesamtbestrahlung einer einzelnen Niere liegt entsprechend zwischen diesen beiden Werten. Dabei sind diese Grenzen niedriger zu veranschlagen, wenn das Nierenparenchym bereits vor der Bestrahlung geschädigt oder vermindert ist (50). Die Toleranzdosis liegt also höher, wenn nur ein Teil des renalen Parenchyms im Bestrahlungsfeld liegt, und z.B. niedriger, wenn die verbliebene Niere eines einseitig Nephrektomierten exponiert wird; denn dies schließt die Möglichkeit einer Kompensation durch eine nicht oder weniger geschädigte kontralaterale Niere von vornherein aus.

Nach urologischer Voruntersuchung und Begrenzung der Dosis für abdominelle Lymphome auf 2500 R (bei 250 kV) und für Hodenteratome auf 4500 R (unter Megavolt-Therapie) trat unter 401 Patienten kein einziger Fall einer Nierenschädigung auf (11).

Das Ausmaß der renalen Strahlenreaktion ist individuell starken Schwankungen unterworfen, die z.T. auf die unterschiedliche Durchblutung während der Bestrahlung und auf eventuell latent bestehende Infektionen zurückgeführt werden (15).

Die Frühreaktion, die innerhalb der ersten 3 Monate liegt, macht sich klinisch-funktionell nicht bemerkbar (7, 95). Histologisch finden sich Kapillarerweiterungen, eine Vermehrung des Interstitiums, degenerative Veränderungen und Erweiterungen der Tubuli bis hin zur Nekrose der Epithelien (65).

Der Mechanismus, dem diese Läsionen folgt, ist umstritten. Unterschieden werden muß zwischen den Reaktionen des Gefäßbindegewebsapparates mit den Glomerula und denen der Tubuli und Sammelrohre mit dem Nierenepithel. COTTIER (15) hält aufgrund tierexperimenteller Befunde einer Veränderung der tubulären Strukturen in vielen Fällen nicht für radiogen, sondern durch strahlenbedingte

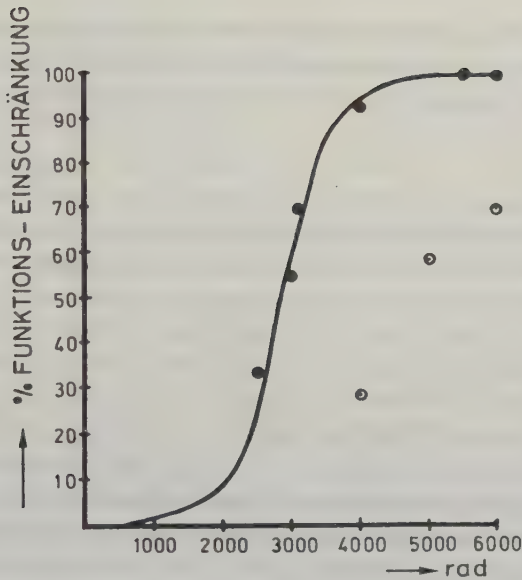
Läsionen der Glomerula verursacht. Dagegen fanden PAČES und KLIMOVÁ (65) bis 4 Wochen nach präoperativer Einstrahlung von 4000 R beim Menschen histologisch keine frischen Veränderungen der Glomerula, sondern Läsionen sowohl der Tubulusepithelien als auch der mittleren und kleinen Gefäße, die sie als Resultat der radiogenen Irritation des Vegetativums betrachten. Die glomerulären Veränderungen treten also später auf, ob sekundär, wie PAČES und KLIMOVÁ meinen, oder unabhängig von den tubulären Involutionen (65), bedarf noch genauerer Untersuchung.

Die radiogene Einschmelzung von Lymphosarkomen kann durch den raschen Nukleoproteidabbau eine akute Anurie verursachen (11).

Die Spätreaktion, beobachtet zwischen 4 Monaten und 16 Jahren nach Bestrahlungsbeginn (7), setzt mit einer typischen interstiellen Sklerose ein, deren Ausmaß mit der eingestrahlten Dosis korreliert. Zu klinischen Erscheinungen - subakute bis chronische Strahlennephritis, benigner oder maligner Hypertonus - kommt es in der Regel nicht vor 6 - 13 Monaten nach Therapiebeginn (95), sondern erst, wenn die Zerstörung der glomerulären und tubulären Strukturen ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat. Infektiöse Prozesse scheinen den Gewebsuntergang entscheidend zu begünstigen (15). Eine bestehende Arteriosklerose verstärkt die Strahlenreaktion der Nierengefäße um ein Vielfaches (65).

Dosen über 3000 R führen in der Regel (65) zur Schrumpfniere mit weitgehend vollständiger Tubulusnekrose und Kapseldegeneration, dem Endzustand der schwer strahlengeschädigten Niere.

Wie die folgende Abbildung zeigt, ist der Prozeß der bindegewebigen Umwandlung, unabhängig von der Dosis, innerhalb von 2 Jahren noch nicht abgeschlossen.



LATENZZEIT Radiotherapie - Untersuchung

● = länger als 2 Jahre ○ = 8-12 Monate

Abb. 11: Dosisabhängige Funktionseinschränkung bestrahlter Nieren.
Nach WÖLLGENS, ALBRECHT und PETSCHEN (95).

Trotz szintigraphisch nachgewiesener Parenchymläsion kommt es bei vorwiegend einseitiger Belastung in vielen Fällen nur zu geringer funktioneller Beeinträchtigung der renalen Funktionen, wie sich im Radionephrogramm quantitativ exakt dokumentieren läßt (95). Die Einschränkung der integralen Clearanceleistung und der Konzentrationsfähigkeit, die Erhöhung des Harnstoffes und des Kreatinins, die Proteinurie und als Spätkomplikation der renale Hypertonus können zwar auch nach einseitiger Exposition auftreten, finden sich aber gehäuft und verstärkt nach hochgradiger Exposition beider Nieren.

Bei der Therapie von Malignomen ist nach WÖLLGENS et al. (95) das Risiko dieser funktionellen Folgen der Radionephritis und selbst das der radiogenen Schrumpfniere mit Hypertonus durchaus vertretbar.

Strahleninduzierte Tumoren der Niere sind im Tierversuch und nach Thorotrast-Pyelographie auch beim Menschen beschrieben (15). (^{131}J)Jod in Dosen über 20 mCi führen vorübergehend zur Änderung der Kreatininclearance und zur Isosthenie (101).

2. Ureter

Strahlenfolgen im Bereich der oberen Harnwege werden seltener beobachtet als Komplikationen an der Harnblase (67); zugleich ist ihr Verlauf heimtückischer und besitzt eine wesentlich ungünstigere Prognose. Sie entwickeln sich wie die der Blase auf der Grundlage einer Irritation der vegetativen Nerven (61); es kommt zu Dystonien und Ödemen, und zwar bevorzugt im intramuralen Ureterabschnitt. Sekundäre Vernarbung kann zu Stenosen - vorwiegend beidseitig -, zum Harnrückstau und zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hydronephrose führen. Steigen gleichzeitig Infekte mit auf, ist es nur ein Schritt bis zur unmittelbaren Gefährdung der jeweiligen Niere.

Sofern ein Cervixkarzinom vorliegt, haben retrograde Rückstauungen (61) häufiger noch ihre Ursache in einer karzinomatösen Infiltration der Parametrien (Differentialdiagnose!).

Harnleiterstrikturen können, nachdem sie über Jahre symptomlos geblieben sind, eine plötzliche Urämie auslösen.

3. Harnblase

Die Harnblase liegt bei sämtlichen Bestrahlungen des Beckenbereiches mehr oder weniger direkt im Strahlenkegel. Die Komplikationsrate ist infolge des späten Auftretens der postaktinischen Veränderungen nur schwer exakt zu bestimmen; die Angaben schwanken

zwischen 2 und 30% (67). Unter fast 4000 zwischen 1924 und 1935 bestrahlten Genitalkarzinomen fanden sich 6,1% Früh- und 5,5% Spätreaktionen der Harnblase und 0,7% vesico-vaginale Strahlenfisteln (162).

Die Schleimhaut der Harnblase ist etwas weniger strahlenempfindlich als die des Mundes (15); gegenüber der Darmschleimhaut zeichnet sie sich durch eine lange Latenzzeit und möglicherweise auch durch eine erhebliche Strahlenresistenz aus. So überwiegen rektovaginale gegenüber vesicovaginalen Fisteln nach Collumkarzinom-Bestrahlung. Blasenulcera traten nach einer mittleren Latenzzeit von 3 Jahren auf, diejenigen des Rektums unter gleichen Bedingungen nach 6 Monaten (68) (zur weiteren Diskussion dieses Befundes s. Rektum).

Die Angaben zur oberen Strahlentoleranz schwanken zwischen 6000 und 8500 r bei fraktionierter Verteilung. Nach BARTH (102) sollten 5500 - 6000 R in 4 - 6 Wochen nicht überschritten werden. Vorangegangene Operationen, Infekte und Gefäßveränderungen - hohes Alter, Arteriosklerose, Diabetes, Lues, Nikotinabusus - erhöhen das Risiko (67).

Die typische Symptomatik der radiogenen Cystitis, die KÜMPER und PENNIG (44) als abakterielle und - im Gegensatz zu anderen Autoren - nicht-entzündliche Zystospasme beschreiben, umfaßt eine Verminderung der Kapazität und des Miktionsdruckes, Pollakisurie, Harnbrennen und Schmerzen in der Blasengegend.

Die Frühreaktion, während und in den ersten Wochen nach der Bestrahlung, beschränkt sich im wesentlichen auf das Schleimhautepithel. Sie ist gekennzeichnet durch Hyperämie und verstärkte Gefäßinjektion, bullöse Ödeme, Kontaktblutungen und beginnenden Gewebszerfall im Bereich des Trigonum bzw. des Ligamentum interuretericum (89).

Die häufige "hämorrhagische Cystitis" nimmt eine gewisse Mittelstellung zwischen Früh- und Spätreaktionen ein. Am Rande des ursprünglich von der Hyperämie erfaßten Bezirks kommt es zur sog.

"Blasenteleangiektasie", einer starken venösen Hypervaskularisation mit ausgeprägter, unkontrollierter Blutungsneigung. Häufige Hämaturie bis hin zur Tamponade ist die Folge. Die dauernden Blutverluste können Transfusionen erforderlich machen (89).

Tab. 2: KLINISCHE SYMPTOME DER BLASENKOMPLIKATION.
Nach PUPATO (67).

S t r a h l e n f r ü h r e a k t i o n e n

- a) Stadium I: Rasch reversible Blasenreizung:
 gesteigerter Harndrang und
 Miktionsbrennen (bei normalem Urinbefund);
- b) Stadium II: Eigentliche Strahlen-Frühcystitis:
 vermehrt Leukozyten und
 vereinzelt Erythrozyten im Urinsediment,
 bakterieller Blaseninfekt;
- c) Stadium III: Oberflächliche oder ausgeprägte, früh auftretende
 Blasenulcera, die histologisch als nicht-maligne
 gesichert sind

S t r a h l e n s p ä t r e a k t i o n e n

- a) Lokalisierte postaktinische Blasenveränderungen
 - b) Diffuse postaktinische Blasenveränderungen
-
- 1. Chronische "Strahlencystitis" und vesico-ureteraler Reflux
 - 2. Schrumpfblase - Cystitis chronica fibrosa interstitialis
 - 3. Blasenentleerungsstörung
 - 4. Pseudotumor - Cystitis chronica proliferativa
 - 5. Inkrustierende Cystitis mit Blasensteinen
 - 6. Strahlenulcus - Ulcus radiologicum - Cystitis necroticans
 - 7. Blasenfistel und Blasendefekt
 - 8. Inkontinenz
 - 9. Blasenblutung - Cystitis haemorrhagica teleangiectatica

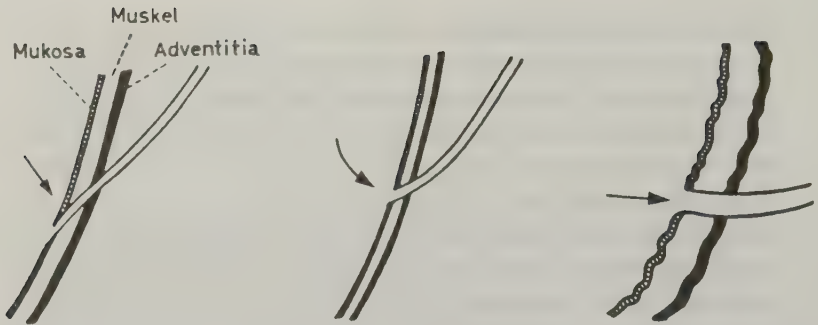
Die eigentlichen Spätfolgen treten im Durchschnitt erst 1 - 4 Jahre nach der Behandlung auf. Zeitintervalle bis zu 23 Jahren sind beobachtet (67). Zwischen Früh- und Spätreaktionen konnte keine Beziehung hergestellt werden (68), so daß vom Verlauf der Frühreaktionen her nicht auf den Eintritt oder das Ausmaß einer Spätreaktion geschlossen werden kann.

Die Spätreaktionen sind durch verstärkte zelluläre Prozesse des Gefäß- und Bindegewebsapparates in den tiefer gelegenen Blasenwandschichten gekennzeichnet. Die Schleimhaut wird atrophisch und bedeckt sich mit Fibrinbelägen und Nekrosemassen. Es kommt zur inkrustierenden oder ulcerierenden Cystitis, bevorzugt im Bereich des Trigonum. Ulcera finden sich bei verschiedenen Autoren in 0,5 - 6% aller Fälle (67). Wandmuskulatur und Bindegewebe unterliegen einer hyalinen Degeneration, in deren Verlauf sich das Kollagen in eine fibrinähnliche Substanz umwandelt. Die "nekrotisierende Arteriolitis" beeinträchtigt durch Wandsklerose und Mediafibrose die Kontraktilität der Arteriolen. Die Kapillaren zeigen sowohl erweiterte und gestaute als auch thrombosierte Abschnitte ähnlich der Endangiitis obliterans (99, 138, 203). Eine bindegewebige Umwandlung der Muskulatur führt zur Wandstarre, schließlich zur Schrumpfniere (89).

Degenerative Veränderungen der vegetativen Ganglien im Beckenbereich nach Betatron-Therapie wurden nachgewiesen (106).

Aus den Teleangiektasien und aus der exulcerierten und des Übergangsepithels entkleideten Schleimhaut kommt es in ca. 10% aller Fälle (67) zur schweren Blasenblutung, die sich nur mühsam stillen läßt.

Entleerungsstörungen aus der Blase können sekundär die Entleerung des Ureters beeinträchtigen. Die Blasenwandveränderungen bei chronischer Cystitis können den gefürchteten vesico-ureteralen Reflux auslösen. Reflux und ureterale Entleerungshemmung erleichtern die Verschleppung eines Blaseninfekts in die oberen Harnwege und die Ausbildung einer Harnstauungsniere. Trifft beides zusammen, kommt es zur Pyelonephritis und Pyelonephrose und rasch zum Nierenuntergang.



Blasenfunktion intakt.
Normaler Ureterverschluss-
mechanismus. Etwaige
Schädigungen spielen sich
nur oberflächlich an den
Innenschichten der Blase ab.
Kein Reflux.

Blase atonisch. Verdünnung
der Wandschichten.
Störung der Detrusorfun-
ktion. Verkürzung des intra-
muralen Ureterabschnittes.
Reflux möglich

Blase starr. Elastizitäts-
verlust. Rechtwinklige
Uretereinmündung. Klaffen-
des Ostium.
Reflux sicher.

Abb. 12: Ausbildung eines vesico-ureteralen Refluxes durch Schädi-
gung der Blasenwand. Nach PUPATO (67).

Ulcerata und bestrahlte Tumoren bilden Prädilektionsstellen von vesico-vaginalen Fisteln. Zunächst kommt es nach Verstreichen einer postaktinischen Latenz zu Pollakisurie, Dysurie und häufig auch zur Hämaturie, zu Symptomen, die im zeitlichen Verlauf an Stärke zunehmen. Ihnen liegt zystoskopisch sichtbar eine Hyperämie und Ödeme, später eine Ulceration zugrunde. Heftiger hochschmerzhafter Harndrang und Brennen gehen dem Fisteldurchbruch in der Regel voraus. Dieser ist dadurch erkennbar, daß die Miktion von einem auf den anderen Tag unmöglich und durch beständiges Harnträufeln ersetzt wird. Häufig bewirkt der Fisteldurchbruch eine sofortige symptomatische Besserung - allerdings oft nur vorübergehend (31).

Die Fistelhäufigkeit ist abhängig vom eingestrahlten Dosis-Volumen und tritt bei Malignombestrahlung im Beckenbereich in bis zu 10 %

aller Fälle auf. Als Optimum gilt z.Zt. ein Durchschnitt von 3 - 4 % (67). Viele Fisteln heilen nur aus, wenn der Harnweg chirurgisch in das Rektum verlagert wird.

Die Differentialdiagnose zwischen Strahlenfolge und Tumorschaden fällt oft schwer. Für die postaktinische Fistel ist das typische freie Intervall von mindestens mehreren Monaten zu fordern (118). Dort, wo durch strahlenbedingten Gewebszerfall des Tumors eine Fistel entsteht, bleibt diagnostisch nur die Frage von Interesse, ob das proliferationsfähige Tumorgewebe vollständig zerstört ist. Bei der Zystoskopie imponieren tumorös wuchernde Ulcera oft als scheinbare Rezidive, als Pseudotumor (89). Die histologische Diagnose ist schwierig, vermag aber einen wichtigen Anhalt zu geben. Nur undifferenzierte, eher kleinzellige Blastomzellen sprechen für ein Rezidiv.

Insgesamt ist die Prognose der einfachen Strahlencystitis günstig. In den meisten Fällen kommt es innerhalb einiger Wochen oder Monate zur weitgehenden Restitution (67). Schwere Komplikationen können sich jedem Versuch einer medikamentösen Therapie oder operativen Abhilfe hartnäckig widersetzen und ein hohes Maß an subjektivem Leiden verursachen. Deshalb gehören eine genaue urologische Abklärung und ausreichende Prophylaxe unbedingt vor den Beginn der radiologischen Therapie.

Stase und Infektionen während der Strahlentherapie verstärken die postaktinischen Läsionen derart, daß sie vor Therapiebeginn unbedingt beseitigt werden müssen. Außerdem muß die Blase zum Zeitpunkt der Bestrahlung völlig restharnfrei entleeren; andernfalls würde der Anstieg des Blasenmuskeltonus, wie er nach Strahleneinwirkung gewöhnlich auftritt, einen heftigen Wiederanstieg der Restharmmenge bewirken (67). Die Kenntnis bestehender Schäden ist ferner entscheidend für eine im Laufe der Behandlung eventuell notwendige Differentialdiagnose zwischen radiogenen und tumorbedingten Läsionen.

Die prophylaktische antiinfektiöse Behandlung während der Bestrahlung hat nicht nur Einfluß auf die Frühreaktionen, sondern setzt Zahl und Ausmaß auftretender Spätkomplikationen ebenfalls herab (61). Sulfonamide, Antibiotika, vor allem Spasmolytika werden für die z.T. langwierige Therapie empfohlen (50). Ausführliche Darstellungen der prophylaktischen und der therapeutischen Medikamentation finden sich bei PUPATO (67) und bei LENZ et al. (48).

Infektionen, welche den Heilungsprozess verzögern oder verhindern können, treten normalerweise erst einige Wochen nach Beginn der Bestrahlung auf. Sie finden sich praktisch stets nach instrumentellen Untersuchungen. Bei sterilem Urin ist deshalb jede lokale Behandlung oder Untersuchung nicht nur überflüssig, sondern ein schwerer Kunstfehler (89), ebenso eine Durchführung der Bestrahlung bei angelegtem Dauerkatheder (67).

Bei der Bestrahlung des Cervixkarzinoms führt eine standardisierte Dosierung der Radium- und Röntgenapplikation nicht nur häufig zur Unterdosierung im Tumorbereich, sondern ebenso leicht zu unnötiger Überlastung der Nachbarorgane. Nur die individuelle räumliche Dosisverteilung mithilfe integrierender simultaner Strahlenmessung im ganzen Beckenbereich - z. B. mit der Thermolumineszenz-Dosimetrie mit Lithiumfluorid nach WEISE und REICHEL (93) - erlaubt bei konventioneller Therapie mit Radium und Orthovolt-Röntgen eine sichere Dosierung bei gleichzeitig maximaler Entlastung der umliegenden Organe: Die Fistelhäufigkeit nimmt ab (31).

Der Vorteil der Megavolt- gegenüber der Orthovolt-Begleitbestrahlung bei der Behandlung des Collumkarzinoms ist nicht völlig eindeutig (67). Wenn die Gefahr einer Überdosierung infolge der täuschend geringen Hautreaktion beachtet wird, ist die Komplikationsrate zumindest nicht höher, während die Ausbreitung der Strahlung derjenigen des Tumors besser angepaßt werden kann.

4. Weibliches Genitale

Die Vaginalschleimhaut ist die einzige Schleimhaut, welche um den Faktor 4-6 unempfindlicher ist als die äußere Haut (63, 147, 196). Während und nach der Serie einer vaginalen Bestrahlung ergibt der zytologische Vaginalabstrich meist nur unsichere Resultate, da sich dysplastische und postaktinischen Zellveränderungen oft nicht sicher unterscheiden lassen und sich ein offener Tumor unter Bestrahlung ebenfalls zytologisch verändert. Auch die Rezidivdiagnostik ist erschwert. Eine genaue Schilderung strahleninduzierter Zellveränderungen des Cervixepithels findet sich bei HILGARTH (35).

Nach der Radiotherapie von Cervixkarzinomen fanden PATTEN et al. (172), sowie WENTZ und REAGAN (94) neben Tumorrezidiven und strahlenbedingten Zellveränderungen eine weitere Schleimhautmodifikation im Bereich der Cervix und oberen Vagina: eine Zelldysplasie, die von den beiden anderen Formen sicher unterscheidbar war. Diese Zelldysplasie trat 1 - 2 Jahre nach der Strahlentherapie bei 23 % aller überlebenden Patientinnen auf, und zwar ausschließlich bei vorangegangenen Cervixkarzinom, nicht bei anderen Tumoren. Die Pathogenese dieser Veränderung ist unklar; es wird spekuliert, daß ein trotz Tumorvernichtung erhalten gebliebener kanzerogener Faktor für die Dysplasie verantwortlich sein könnte. Die Prognose quoad vitam ist schlecht, wenn die Dysplasie innerhalb von 3 Jahren nach Bestrahlungsende auftritt. Entscheidend ist eine rechtzeitige bioptische Erkennung (94).

Fistelung. Wegen ihrer schlechten Heilungstendenz gefürchtet sind Rekto- und Vesico-Vaginalfisteln (s. auch Rektum und Harnblase). Die Fistelhäufigkeit bestrahlter Cervixkarzinome liegt bei 1-10 %, kann aber bei entsprechender Technik auf 0,6 - 2% gesenkt werden (150). Von 831 Collumkarzinom-Patientinnen, deren Becken bei einer kombinierten Radium- und 22 MeV-Bestrahlung Gesamtdosen von 4000 - 7000 rad ausgesetzt war, entwickelten 32 Patientinnen eine Fistel in etwa gleicher Häufigkeit vesicovaginal bzw. rektovaginal (81). Über ein Überwiegen rektovaginaler Fistelung bei anderen

Autoren wurde bereits berichtet (s.o. Rektum).

Die meisten Fisteln bilden sich innerhalb der ersten beiden Jahre nach Bestrahlungsbeginn aus; eine 26-jährige Latenz ist allerdings beschrieben (31). Bereits während der Bestrahlung kommt es gewöhnlich dann zu Fisteln, wenn ein Tumor die Vaginalwände durchsetzt hat, wenn also die völlige Tumorvernichtung notwendigerweise zu einem "Loch" führen muß. Fast alle Fisteln, die zu einem späteren Zeitpunkt entstehen, beruhen nicht auf dem Tumorzerfall, sondern auf einer Schädigung zusätzlichen Gewebes. Die Entstehung einer Vaginalfistel wird durch den Umstand begünstigt, daß nicht nur die Tumorvernichtungsdosis, sondern auch die Strahlensensibilität des umliegenden Gewebes starken individuellen Schwankungen unterworfen ist. Ist das gesunde Randgewebe gar strahlenempfindlicher als der Tumor selbst, ist eine Fistelentstehung ohnehin unvermeidlich. Ausgedehnte Tumoren sowie solche, die auf die erste Applikation einer fraktionierten Bestrahlung nur geringgradig reagieren, verlangen eine erhöhte Dosierung. Eine übersehene Verschiebung einer Radiumeinlage kann ebenfalls zu Vaginalfisteln führen (31).

Eine Nekrose des Scheidengewölbes als Vorstufe der Vaginalfistel wurde teils als Regel (130), teils als Ausnahmefall beschrieben (81).

Durch äußerst sorgfältige Pflege, ausgefeilte Methodik und atraumatische Gewebsbehandlung gelang GRAHAM (31) eine operative Korrektur dieser schweren Strahlennoxe in 3/4 aller Fälle.

Uterus und Gonaden. Postaktinische Tumorenstehung im Bereich des Uterus gilt als häufig (19); Literaturübersichten geben RUBIN et al. (181) und SHUTE (191). DOLL und SMITH (19) berichten über 2068 Patientinnen, die wegen verschiedener - durchweg benigner - Hämorrhagien der Uterusschleimhaut einer Strahlentherapie zugeführt wurden. In den bestrahlten Bereichen traten 3 - 24 Jahre später statistisch gesichert häufiger Karzinome auf; neben Harnblase und Dünndarm waren vor allem die Ovarien und der Uterus selbst betroffen.

VII. Kapitel:

TERATOGENE UND GENETISCHE STRAHLENNOXEN

Bei den Bestrahlungsfolgen, die nicht den Patienten selbst, sondern erst dessen Nachkommenschaft betreffen, gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Formen der Noxe: Liegen die Gonaden im exponierten Bereich, können Mutationen im Erbgut der Keimzellen ausgelöst werden, die sich dann in den Folgegenerationen auswirken können, wenn genau eine der mutierten Keimzellen befruchtet wird und in die Ontogenese eintritt. Von dieser genetischen ist die teratogene Noxe zu unterscheiden: Die Strahlung trifft die bereits existente menschliche Frucht selbst.

Während sich genetische Schäden entweder in der ersten oder in einer der späteren Generationen erstmalig manifestieren und prinzipiell endlos weitervererbt werden können, beschränken sich teratogene Noxen auf die erste Folgegeneration, die sog. F 1-Generation. Nicht nur genetische, auch teratogene Strahlenreaktionen können unter Umständen erst Jahre nach der Geburt in Erscheinung treten. Deshalb seien innerhalb der teratogenen Erkrankungen die "angeborenen", die kongenitalen, von solchen Formen getrennt, welche sich in der Regel erst im Kindesalter entwickeln.

1. Kongenitale teratogene Strahlenerkrankungen

Als radiogene Embryopathien sind bekannt (97):

Zwergwuchs, Hypo- und -aplasie der Extremitäten, Zahnanomalien, Katarakt, Nystagmus, Irisatrophie, Fundusatrophie, Epikanthus, Strabismus, Kopfhautatrophie, Alopezie, Enzephalozele, Spina bifida, Mikrogyrie, Hemizephalus, Anenzephalus, Taubstummheit, Kleinhirndysgenese, Mongolismus, Leber- und Milzsklerose, Hypospadie, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte, Genitalaplasie, Totgeburten.

Sowohl Tierexperimente als auch Beobachtungen am Menschen zeigen einen grundsätzlichen Unterschied auf, je nachdem, ob die Strahlenexposition vor oder nach der Implantation des Keims stattfindet. In der Präimplantationsphase - während der Blastogenese - führt eine Strahlenschädigung zum völligen Absterben der Frucht, also zu Resorption oder Abort. Sind die ersten 6 - 7 Tage vorbei - nach DEKABAN (18) kann dieser Zeitraum sogar 14 Tage dauern - kann es in der weiteren Embryo- und Fetogenese bei entsprechenden Dosen zwar auch weiterhin zum Fruchttod kommen; im Vordergrund stehen dann jedoch die Mißbildungen einzelner Organe.

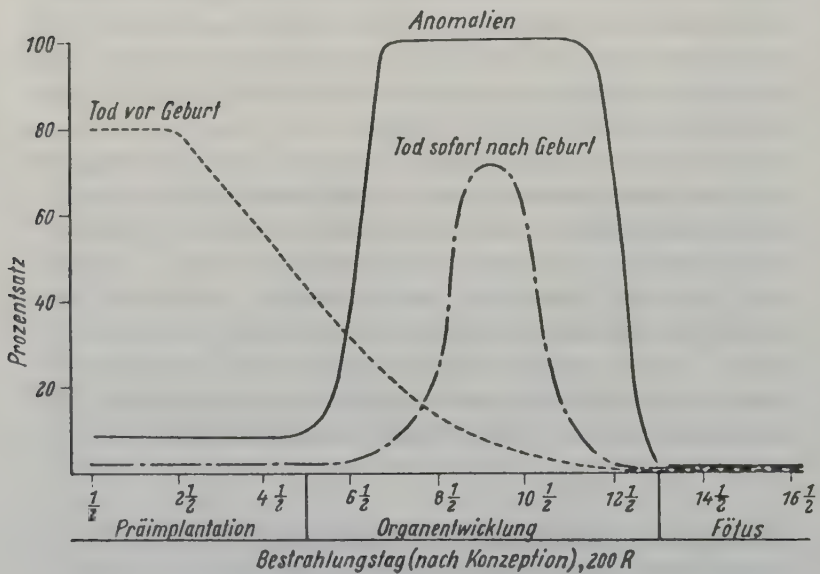


Abb. 13: Prozentuale Häufigkeit von Fruchtschäden in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Konzeption und Bestrahlung. Einmalige Strahlenexposition von Mäuseembryonen mit 200 R. Nach RUSSEL (185).

Die minimale Strahlendosis, die noch zum Absterben führt, steigt nach der Implantation rasch an. Abort erfolgt nach den meisten

Autoren innerhalb von 3 - 6 Wochen nach Beginn einer perkutanen Therapie mit Dosen zwischen 3000 und 5000 rad (9). Nach Fruchttod oder Plazentaruptur kommt es in vielen Fällen nicht unmittelbar zum Abort, sondern zur späteren Totgeburt.

Die Embryogenese ist die Hauptperiode der Organentwicklung. In dieser Zeit - nach SCHULTE-BRINKMANN (74) die 2.-6., nach DERAKAN (18) die 4.-11. Schwangerschaftswoche - rufen Strahlennoxen die meisten und die schwersten Mißbildungen hervor und lassen die neonatale Sterblichkeit am deutlichsten in die Höhe schnellen. Im Frühstadium der Embryogenese stehen Fehlentwicklungen des ZNS im Vordergrund; von Mißbildungen sind anschließend vor allem Skelett und Herzanlage und später das Urogenitalsystem betroffen.

In der 11.-16. Woche drohen geringere Abnormitäten des Auges, Wachstumshemmung, Mikrozephalus und verspätete Zahnentwicklung. Diese Veränderungen können - wenn auch in vermindertem Ausmaß - bis zur 20. Woche ausgelöst werden. Nach der 20. Woche haben Bestrahlungen häufig Hauterytheme, Pigmentierungsveränderungen, eine Epilation oder eine Störung der Hämatopoese zur Folge (18). Mißbildungen können u.a. durch genetische Schädigungen embryonaler Somazellen - also außerhalb der Keimbahn - entstehen (49).

Die Strahlensensibilität betrifft also zu verschiedenen Zeiten verschiedene Organe - wobei sich die Zeitspannen natürlich überlagern - und verringert sich insgesamt im Verlauf der Embryonalzeit.

Fälle. SCHULTE-BRINKMANN (74) berichtet von einer Beobachtungsreihe, wo bei 50% der Kinder, die von im Beckenbereich bestrahlten Graviden überhaupt zur Austragung kamen, schwere Anomalien aufgetreten sind.

Bei 26 Kindern, die zu verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft mit Dosen zwischen 500 und mehreren 1000 R bestrahlt wurden, wurde festgestellt: Gehemmtes Größenwachstum, Mikrozephalus, verspätete Dentition, Mikrophthalmus, Degeneration des Retinapigments, Katarakte, Genitalanomalien, Veränderungen des Skeletts (18).

Eine Patientin, welche etwa am 21.-35. Schwangerschaftstag einer

Irrigoskopie mit einer geschätzten Dosis von 2-3 rad unterzogen wurde, hatte im 7. Monat eine Totgeburt mit Anenzephalus; ein kausaler Zusammenhang wurde vermutet, ließ sich jedoch nicht beweisen (75).

Ausgeprägte Skelettmißbildungen sind nach KRIEDEL (43) erst bei Herddosen über 100 R zu erwarten. Auch wenn die spätere Fetogenese wesentlich seltener äußerlich sichtbare Fruchtschäden zeigt, sind die Gewebe und Organe des Feten deutlich strahlensensibler als die des erwachsenen Menschen. Für Strahlendosen über 100 R konnte sogar eine eindeutige Dosis-Wirkung-Beziehung nachgewiesen werden (43).

Nach einer 14,5 mCi-Radiojodbehandlung im 5. Graviditätsmonat kam es zu einem schweren Myxödem und zur Idiotie des Kindes (129). TOLEDO et al. (87) berichten über einen Spontanabort im 6. Monat, wobei dem Fetus sämtliche Zehen und eine Koronararterie fehlte; die Schwangere war während der ersten 3 Monate wegen eines Morbus Hodgkin III b sowohl einer Röntgendiagnostik mit einer für den Uterus geschätzten Dosis von 5-25 R, als auch gleichzeitig einer Zyklophosphamidtherapie unterzogen worden.

Tierexperimente. Wichtige Schlüsse erlauben experimentelle Arbeiten mit Mäusen und Ratten. So halten ZWICKER et al. (97) die Übertragung tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen für gültig, wenn die zeitlichen und quantitativen Unterschiede in richtiger Weise berücksichtigt werden. Bereits nach einer Exposition mit 5 R am 8. Gestationstag der Maus - das entspricht beim Menschen etwa dem 20. Tag nach der Konzeption - treten kongenitale Mißbildungen signifikant häufiger auf (143). Neben einer erhöhten Resorptionsrate kommt es bei dieser Dosierung vor allem zu Anomalien des Sternums und der Halswirbelsäule, wobei die Elemente deformiert oder verkleinert, die Ossifikationszentren verschmolzen oder gespalten sind. Mit der Erhöhung der Dosis steigt die Mißbildungsrate nahezu linear an (siehe Abb.). Ob es tatsächlich einen Schwellenwert gibt, unterhalb dessen keine Mißbildungen mehr verursacht werden, wird bezweifelt (43, 182).

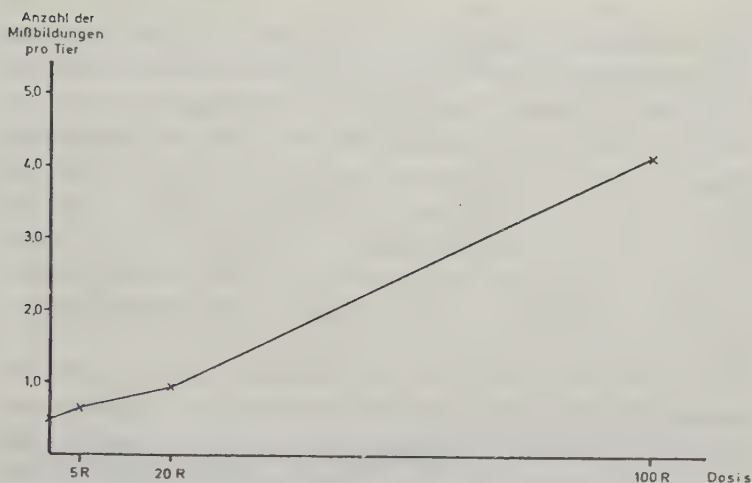


Abb. 14: Häufigkeit von Mißbildungen der Halswirbelsäule von Mäuseembryonen am 8. Tag post conceptionem in Abhängigkeit von der Strahlendosis. Nach JACOBSON (143).

Über eine Wachstumshemmung des Skeletts, eine Schädigung des gastrointestinalen Epithels und die Auslösung von Anorexie wird das spätere Körpergewicht der adulten Mäuse herabgesetzt, wobei das Ausmaß der Gewichtsabnahme von der Strahlendosis abhängt (113, 164). Strahlenbedingte Retardierung des fetalen Wachstums führt zur Abnahme des Geburtsgewichts, wobei der Zeitpunkt der Exposition den Grad der Gewichtsabnahme bestimmt; das Geburtsgewicht liegt am niedrigsten, wenn die Bestrahlung am Übergang zwischen Embryogenese und Fetalzeit erfolgt (183 - s. Abb.).

Strahleninduzierte Wachstumshemmungen des Feten werden weder vor noch nach der Geburt je wieder ausgeglichen (43).

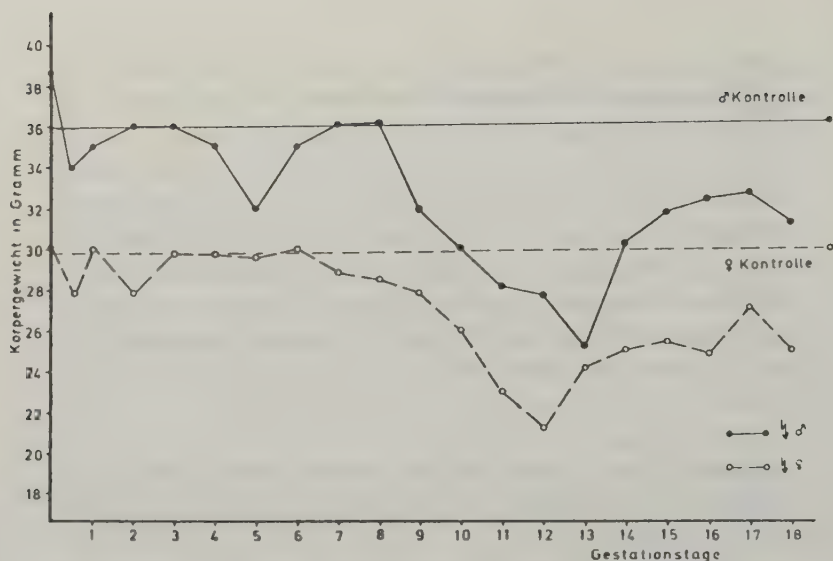


Abb. 15: Durchschnittsgewichte männlicher und weiblicher Mäuse in der postnatalen Lebensphase nach in-utero-Bestrahlung an den einzelnen Tagen der Gestation. Nach RUGH (183).

Nervengewebe ist das empfindlichste fetale Gewebe. Nach Bestrahlung ist das Gehirngewicht relativ stärker vermindert als das anderer Organe (107, 108). Bei Bestrahlung schwangerer Ratten mit 130 R am 13. Gestationstag fanden sich beim Nachwuchs eine bis zu 50% verminderte Dicke der Gehirnrinde und erhebliche zytoarchitektonische Veränderungen des zerebralen Cortex mit Neuronenverklumpungen und desorientierten Dendriten (107, 108). Mit histologischen Schäden des ZNS und der Retina ist nach Bestrahlung mit 20 - 40 R sicher zu rechnen; morphologische Schäden treten nach Bestrahlung mit mehr als 100 R praktisch immer auf. Schon 10 R können, selbst am Tag nach der Geburt appliziert, bei Ratten und Mäusen Alterationen der ZNS hervorrufen (43). Dabei ist nicht zu vergessen, daß eine Schädigung der Neuroblasten irreversibel ist.

Nach einmaliger Applikation von 200 R und mehr fanden sich im einzelnen: multiple Heterotopien im Cortex, Strukturdefekte im Neocortex, Verschiebungen von Nervenzellen in den Pyramidalschichten des Hippokampus, Aplasie des Corpus callosum. Gleiche Dosis vorausgesetzt ist das Ausmaß der Reaktion zu Beginn der Fetalzeit am größten und nimmt anschließend wieder ab (43).

2. Postnatale Malignome und Leukämien bei pränataler Strahlenexposition

Während Autoren wie LÉONHARD (49) und ZACHAU-CHRISTIANSEN (95) die leukämogene und kanzerogene Wirkung intrauteriner Bestrahlung für unbewiesen halten, sprechen eine Reihe von Befunden eine andere Sprache. Das trifft auch für so geringe Strahlendosen zu, wie sie im Bereich der Diagnostik Anwendung finden.

Bei einer Population von mehr als 700.000 lebend geborenen Kindern erhöhte sich das Krebs- und Leukämierisiko durch intrauterine diagnostische Direktexposition um 40 % (27). Eine Risikoerhöhung war bereits nachweisbar bei einer einzigen Beckenübersichtsaufnahme, wobei weniger als 1 rad Anwendung fand. Die direkte Exposition ist dabei um ein Vielfaches gefährlicher als die indirekte.

Zwischen 1953 und 1955 starben in Großbritannien 792 Kinder unter 10 Jahren an Leukämie und 902 an malignen Tumoren. Von diesen waren 178 pränatal bestrahlt worden. STEWART et al. (193) stellten eine Kontrollgruppe aus der nichterkrankten Bevölkerung zusammen, wobei jedem der insgesamt 1694 erkrankten Kinder ein nicht erkrankter "Partner" entsprechenden Alters, Geschlechts und sozialer Situation zugeordnet wurde: Statt 178 waren in der Kontrollgruppe nur 93 Kinder einer Strahlenbelastung vor der Geburt ausgesetzt worden. Der überproportionale Anteil an pränatal bestrahlten innerhalb der Gruppe der erkrankten und in der Folge verstorbenen Kinder zeigt, daß diese Bestrahlung für einen Teil der Erkrankungen oder zumindest für ihren letalen Verlauf ursächlich bzw. mitverursachend gewesen sein muß.

Bei einer entsprechenden Untersuchung in den USA (131) waren 26,9 % der Kinder mit Leukämien und 28,4 % derjenigen mit malignen Tumoren pränatal bestrahlt worden gegenüber nur 18,3 % der Kontrollgruppe: ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied. Zu ähnlichen Resultaten gelangen MacMAHON und LEVY (157).

Einen Fall von myeloischer Leukämie und Dysplasia osteochondrotica bei einem 7-jährigen Kind führt SZÁNTÓ (84) auf eine pränatale aktinische Gonadenschädigung der Mutter zurück, welche bei vielfacher Röntgendiagnostik einer geschätzten Gonadendosis von 25-28 R ausgesetzt gewesen war. GEFFERT (28) fand bei leukämischen Kindern einen um das 1,5 bis 2-fache höheren Prozentsatz von degenerativen Veränderungen der Handknochen, die er als Teil einer generalisierten Bindegewebserkrankung betrachtet. Er stellt daraufhin die Hypothese auf, daß vorgeburtliche pelvimetrische Röntgenuntersuchungen vor allem bei denjenigen Kindern eine Leukämie auslösen können, bei denen genetisch disponierende Faktoren vorhanden sind, welche sich z.B. in einer solchen Bindegewebserkrankung ausdrücken. Einen weiteren Anhaltspunkt für die Richtigkeit dieser Hypothese liefert er allerdings nicht.

3. Die Frage nach dem Schwellenwert teratogener Strahlenmengen

Die entscheidende Frage bei der pränatalen Strahlenexposition lautet: Gibt es einen Schwellenwert, eine bestimmte Strahlendosis, unterhalb deren kein teratogener Effekt mehr zu erwarten ist ?

Wenn man davon ausgeht, daß ein erheblicher Teil der teratogenen Prozesse primär über eine genetische Schädigung des Erbmateri als der somatischen Zellen verläuft, dann kann ein nahezu beliebig kleines Strahlenquantum, trifft es innerhalb des DNS-Proteinkomplexes die richtige Stelle, zu Mutationen führen. Damit kann die weitere Entwicklung sämtlicher Zellen, die aus der betroffenen Zelle durch Teilung hervorgehen, verändert oder gar blockiert sein. Insofern also eine Teratogenität nicht auf der direkten Zerstörung von Zellen oder Zellorganellen, sondern auf der strah-

leninduzierten Veränderung des somatischen Erbmaterials beruht, ist aufgrund dieser Überlegung ein Schwellenwert theoretisch auszuschließen.

Dem entsprechen sämtliche empirischen und experimentellen Beobachtungen. Die nach der klinischen Erfahrung als maximal zulässig betrachtete Dosis mußte in den letzten Jahren immer mehr gesenkt werden. Wurden früher 50 - 60 R als nicht teratogen betrachtet, konnte man in den 50er Jahren Fruchtschäden bereits nach Dosen von 25 R beobachten (185). Ein Fall von Aplasie einer unteren Extremität nach Einwirkung einer Herddosis von 4 - 8 rad ist beschrieben (74). Die Untersuchung von FUCHS (27) wurde bereits zitiert, wo eine einzige Beckenübersichtsaufnahme von weniger als 1 rad nachweislich das Krebs- und Leukämierisiko erhöhte. Während die Gefahr strahleninduzierter kongenitaler Mißbildungen im Laufe der Schwangerschaft abnimmt und im ersten Trimenon noch am größten ist, gibt es für eine ähnliche Risikominderung im Bezug auf den leukämogenen und kanzerogenen Effekt keinerlei Anhalt.

Tierexperimentelle Ergebnisse verbieten ebenfalls die Annahme eines Schwellenwerts. SEMAGIN (190) konnte bereits nach wenigen R in Einzeldosen von 1 R/die an Rattenembryonen eine Schädigung des besonders sensiblen Nervengewebes erzielen. Über ähnliche Ergebnisse berichtet RUGH (182).

Als Konsequenz ist die Indikation zur Röntgendiagnostik im Bauch- oder Beckenbereich bei einer Schwangeren entsprechend streng zu stellen. Eine Frau im gebärfähigen Alter sollte vor jeder derartigen Untersuchung sorgfältig nach dem Termin der letzten Menstruation gefragt werden, um eine Frühgravidität weitgehend auszuschließen.

Eine therapeutische Bestrahlung der Bauch- oder Beckenorgane ist bei Frauen vor der Menopause prinzipiell nur aus vitaler Indikation zulässig. Soll eine teratogene Strahlennoxen vorgeburtlich abgeklärt werden, so ist der Choriogonadotropin-Spiegel im Urin ein Maßstab für den Zustand des trophoblastischen Gewebes. An den Östriolwerten läßt sich erkennen, ob der Embryo am Leben ist (9).

4. Genetische Schäden

Strahleninduzierte Genveränderungen lassen sich nur äußerst schwer am Menschen nachweisen. Die Ausprägung einer genetischen Information im phänotypischen Merkmal ist in jedem Fall ein äußerst komplexes Geschehen. Deshalb muß man in jedem Fall einer genetisch bedingten Merkmalsveränderung davon ausgehen, daß sich nur ein Bruchteil der tatsächlich ausgelösten Mutationen äußerlich sichtbar manifestiert. Irreversible Änderungen des Genotyps können über Generationen hinweg verborgen bleiben. Zugleich gibt es z.B. nach Chromosomenbrüchen physiologische Reparaturmechanismen, die zu einer Restitution des Genoms führen können, bevor sich ein Strahleninsult sichtbar hat auswirken können.

Eine überdurchschnittliche Gonadenbelastung einzelner Menschen ist genetisch von untergeordneter Bedeutung, da resultierende Mißbildungen innerhalb der ersten Folgegenerationen nur mit äußerst geringer Wahrscheinlichkeit zu befürchten sind (75) und eine Einzelschädigung im Gesamtpool der Bevölkerung untergeht. Genetische Schäden sind daher überwiegend Schäden am Genpool einer bestimmten Population, sind Summationsschäden zahlreicher radiogener Einzelmutationen.

Postaktinische Zell- und Gewebsveränderungen am strahlenexponierten Patienten selbst dürften in vielen Fällen auf einer strahleninduzierten Schädigung der Genmatrix einzelner Soma-Zellen beruhen. Um eine Unterscheidung zwischen somatischen - z.B. teratogenen - und solchen genetischen Schäden treffen zu können, die primär die Geschlechtszellen selbst betreffen und sich erst sekundär somatisch manifestieren, kommen für eine Auswertung am phänotypischen Merkmal ausschließlich die Nachkommen der strahlenbelasteten Personen in Betracht, bei einer Strahlenbelastung zum Zeitpunkt der Embryo- oder Fetogenese sogar erst ab der übernächsten, der F 2-Generation.

Ein eindeutiger, statistisch gesicherter Nachweis genetischer Schädigung ist bisher in einem Fall gelungen (63): durch den Nach-

weis einer strahleninduzierten Verschiebung der Geschlechterrelation.

Unter einer Strahlenexposition erhalten die wesentlich größeren X-Chromosomen entsprechend häufiger radiogene Treffer als die kleineren Y-Chromosomen. Führen die Treffer zu Letalmutanten, muß das betroffene Geschlecht weniger häufiger auftreten. Ob die männliche oder die weibliche Nachkommenschaft relativ stärker vermindert ist, hängt davon ab, ob die geschädigten X-Chromosomen von der väterlichen oder von der mütterlichen Seite stammen (62).

Diese Überlegung fanden SCHULL und NEEL (187) statistisch signifikant unter der ersten nachfolgenden Generation der Menschen bestätigt, die den Atombombenexpositionen in Hiroshima und Nagasaki ausgesetzt gewesen waren. Der normale Anteil von etwa 52 % männlicher Nachkommen verschob sich um ungefähr 0,60 % für jede geschätzten 100 R, die die mütterlichen Gonaden erhalten hatten.

Aus experimentellen Arbeiten ergibt sich, daß genetische Schädigungen erstens keinen Dosisschwellenwert besitzen und zweitens nicht nur von der applizierten Strahlenmenge, sondern auch von der Dosisleistung abhängen. D.h. die Mutationsrate steigt, wenn bei gleichbleibender Dosis die Bestrahlungsdauer verkürzt wird. Die Schätzungen der sog. "Verdopplungsdosis", d.h. der Strahlenbelastung, welche die Mutationsrate verdoppelt, bewegen sich zwischen 3 und 150 rem pro Generation (74); der Mittelwert der meisten Schätzungen liegt gegenwärtig ungefähr bei 30-40 rem/Generation.

Nach den Empfehlungen der Internationalen Kommission für Strahlenschutz soll die Gonadendosis durch künstliche Strahlenbelastung 10 rem innerhalb der ersten 30 Lebensjahre nicht überschreiten. Ausgenommen sind berufliche und - selbstverständlich - therapeutisch indizierte Expositionen.

Tab.3: NATÜRLICHE STRAHLENBELASTUNG DES MENSCHEN.

Nach MUTH und OBERHAUSEN (163).

Mittlere Ganzkörper- und Gonadendosis in mrem/Jahr:

Bestrahlung von außen:

- Kosmische Strahlung:	30
- Terrestrische Strahlung	45-70

Bestrahlung von innen:

(^{14}C , ^{40}K , ^{210}Po , ^{226}Ra , ^{228}Th): 22 (Knochenmark: 103!)

Insgesamt: 100-130 (Knochenmark: 180-210)

Tab.4: MITTLERE MÄNNLICHE GONADENDOSEN IN DER RÖNTGENDIAGNOSTIK.

Originalmessungen von SEELENTAG et al.(189) - erste 5 Werte -, sowie SCHULTE-BRINKMANN (74). Die Messungen wurden zu einem Zeitpunkt durchgeführt - 1958 bzw. 1965 -, als die Verstärkertechnik bei der Durchleuchtung noch nicht allgemein eingeführt war.

Alle Angaben in mR.

Thorax in 2 Ebenen:	0,04
Thorax-Durchleuchtung (2min.):	1,2
Bauchübersicht:	65
Kontrastmitteleinlauf:	300
Beckenübersicht:	480
Coronarangiographie:	3,3
Aortenographie:	29,3
Lumbale Aortographie, Beinarteriographie:	243

Die genetische Strahlenbelastung wird ausgedrückt durch die sog. "Genetisch Signifikante Gonadendosis" (GSG): Das ist die geschätzte mittlere, pro Kopf der Bevölkerung entfallende Gonadendosis, von der die Gesamtbevölkerung unter Berücksichtigung der Kindeserwartung betroffen wird. In Mitteleuropa schätzt man die durch künstliche Bestrahlung entstandene GSG auf 1 rem/30 Jahre, das entspricht bereits 20-40 % des natürlichen Strahlenpegels. Zur medizinischen GSG tragen zu 80-90 % die Strahlendiagnostik und von dieser wieder zu mehr als 90 % die röntgenologische Untersuchung der Unterbauch- und Beckenorgane bei, während die Röntgendiagnostik des Thorax genetisch praktisch bedeutungslos ist. Entsprechend ihrer selteneren Anwendung machen Strahlentherapie und Nuklearmedizin nur 10-20 % der medizinischen GSG aus (74).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit beschreibt die radiogene Läsion gesunden Gewebes, wie sie als unerwünschte Folgereaktion die therapeutische Applikation ionisierender Strahlung in mehr oder minder großem Ausmaß stets notwendig begleitet. Es werden Ergebnisse neuerer klinischer Arbeiten systematisch dargestellt, die zur Beurteilung einer Strahlentherapie praktisch relevant erscheinen: Bei jeweils gegebener Indikation wird die Seite der Kontraindikation aufgezeigt, um die Heilungschancen der Primärerkrankung mit den voraussehbaren Komplikationen einer Strahlentherapie im Vorhinein vergleichend abwägen und radiogene Begleitnoxe nach Möglichkeit reduzieren zu helfen.

Der Strahleninsult setzt ein komplexes Geschehen an Schädigungs- und Restitutionsprozessen in Gang, welche sowohl gleichzeitig als auch nacheinander auf verschiedenen Ebenen im Organismus - der zytogenetischen, der zytologischen, der humoralen und der histologischen Ebene - ablaufen, ehe es zu einer Manifestation im morphologischen Erscheinungsbild kommt. Entsprechend der klinischen Bedeutung stehen hier die makroskopischen Befunde im Vordergrund.

Der Schwerpunkt liegt auf der Darstellung derjenigen Strahlenfolgen, die nach der Therapie maligner Tumore mit Orthovolt-Röntgen-, Gammastrahlen- und Megaelektronenvolt-Bestrahlung wie Telekobalt und Telecaesium aufgetreten sind.

Die postirradiatorischen Reaktionen werden entlang folgender ausgewählter Organsysteme behandelt:

Äußere Haut und Hautanhangsgebilde, Stütz- und Bindegewebe und Muskulatur, Atemsystem, Verdauungstrakt, Urogenitalsystem. Ein gesonderter Abschnitt befaßt sich mit den teratogenen und den genetischen Strahlennoxe.

Bei jedem Organ werden Art und Ausmaß aufgetretener Früh- und Spätreaktionen geschildert und die wichtigsten Parameter der Therapie - insbesondere die applizierte Dosis und die Modalitäten einer evtl. Fraktionierung - angegeben, welche zu den betreffenden Strahlenfolgen geführt hat.

L I T E R A T U R

Das folgende Literaturverzeichnis gliedert sich in zwei Teile. Teil I umfaßt diejenige Literatur, welche zur Erstellung der vorliegenden Arbeit im Original eingesehen wurde.

Aus einzelnen Arbeiten von Teil I wurden weitere wichtige Literaturstellen zitiert, die in einem separaten Teil II ihrerseits alphabetisch aufgelistet sind. Dabei ist bei jeder Literaturangabe in Teil II auf diejenige Arbeit in Teil I verwiesen, aus der im jeweiligen Fall zitiert wurde.

T E I L I: Herangezogene Originalliteratur

- 1) Bässler, R., W. Buchwald: Lungenfibrose nach Röntgenbestrahlung. Radiologie, Klinik und Untersuchungen zur Pathomorphogenese. Radiologe 6, 95-103 (1966)
- 2) Barth, G.: Nahbestrahlung. Handb. med. Radiol. (Berlin u.a.) 16 (Teil 1), 227-262 (1970)
- 3) Bek, V., J. Kolár, R. Vrabec: Strahlenbedingte Entwicklungsstörungen der weiblichen Brustdrüse. Radiobiol. Radiotherapia (Berlin) 8, 293-300 (1967)
- 4) Bekerus, M.: Spätreaktionen nach Bestrahlung mit Sr^{90} -Dermaplatten, kontrolliert im Laufe von acht und mehr Jahren. Strahlentherapie 140, 105-107 (1970)
- 5) Bennett, D.E., R.R. Million, L.V. Ackermann: Bilateral radiation pneumonitis, a complication of the radiotherapy of bronchiogenic carcinoma. Report and analysis of seven cases with autopsy. Cancer (Philad.) 23, 1001-1018 (1969)

- 6) Bohndorf, W., H. Braun: Lokale Strahlenschäden. Fortschr. Strahlenschutz (Stuttg.) 10, 35-43 (1970)
- 7) Bollini, V., F. Bono, V. Bonomini, A. Capelli, E. Cecchetti, A. Corinaldesi, R. Laschi: L'effeto delle radiazioni ionizzanti sul rene umano. Radiobiol. Radioter. Fis. med. 24, 225-244 (1969)
- 8) Borghi, A., A. Manzoni: Esostosi osteocartilaginee conseguenti ad irradiazione. Radiobiol. Radioter. Fis. med. 22, 168-178 (1967)
- 9) Bowermann, J.W., A.M. El-Mahdi, J.S. Lott, C.G. Julian: Radiation abortion in radiotherapy. Radiology 91, 1013-1016 (1968)
- 10) Boushy, S.F., A.H. Helgason, L.B. North: The effect of radiation on the lung and bronchial tree. Amer. J. Roentgenol. 108, 284-292 (1970)
- 11) Cade, S.: Iatrogenics. Clin. Radiol. (Edinb.) 17, 193-202 (1966)
- 11a) Catsch, A.: Prophylaxe und Therapie der Strahlenschäden. Therapiewoche 17, 2095-2098 (1967)
- 12) Cecchetti, E., P. Sassi: La parotidopatia da irradiazione. I. Quadri scialografici. Otorinolaring. 36, 239-267 (1968)
- 13) Ciampelli, L., G. Pelù: Rilievi clinici e semeiologici differenziali nella evolutione delle alterazioni rettali post-irradiatorie. Nunt. radiol. (Firenze) 32, 1325-1344 (1966)
- 14) Claus, H.G.: Darmkomplikationen nach gynäkologischer Strahlentherapie. Röntgenblätter 19, 386-398 (1966)

- 15) Cottier, H.: Histopathologie der Wirkung ionisierender Strahlen auf höhere Organismen. Handb. med. Radiol. (Berlin u.a.) 2 (Teil 2), 35-272 (1966)
- 16) Dalla Palma, L., M. Cappellini, L. Taddei, A. Becciolini: Ricerche sul contenuto duodenale dopo stimolazione biliarepancreatrica con pasto test, in pazienti sottoposti ad irradiazione unica dell' epigastrio. Nunt. radiol. (Firenze) 32, 855-881 (1966)
- 17) Dawson, W.B.: Growth impairment following radiotherapy in childhood. Clin. Radiol. (Edinb.) 19, 241-256 (1968)
- 18) Dekaban, A.S.: Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. I. J. Nuclear Med. 9, 471-477 (1968)
- 18a) Delouche, G., M. Brunet, P. Guerin, J. Gest: Les lésions osseuses de la radiothérapie intensive des cancers gynécologiques; à propos de 20 cas relévés au Centre René Huguenin. Ann. Radiol. (Paris) 13, 793-810 (1970)
- 19) Doll, R., P.G. Smith: The long-term effects of X irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica. Brit. J. Radiol. 41, 362-368 (1968)
- 20) Ennuyer, A., P. Berton, J. Billet, C. Rouchon: Les complications maxillo-faciales et bucco-dentaires des traitements par les radiations ionisantes. Paris, 1970
- 21) Essen, C.F. von: Radiation tolerance of the skin. Acta radiol. (Stockh.) Ther. Phys. Biol. 8, 311-330 (1969)

- 22) Fischer, J., K. Muysers, U. Smidt, K.J. Thiemann, G. Worth:
Strahlenbedingte Veränderungen an Lunge und Pleura nach
tangentialer Co^{60} -Pendelbestrahlung des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 140, 478-485 (1970)
- 23) Fletscher, G.H.: Therapy with ultrahard roentgenrays. Handb.
med. Radiol. (Berlin u.a.) 16 (Teil 1), 408-461 (1970)
- 24) Friedmann, G., O. Kleinsasser: Strahleninduzierte Sarkome
des Schädels. Strahlentherapie 137, 33-37 (1969)
- 25) Fries, G.: Osteoradionekrose des Os ilium mit Spontanlösung
des Beckenringes. Arch. orthop. Unfall-Chir. 61, 333-343
(1967)
- 26) Frischbier, H.-J., H.U. Lohbeck: Strahlenschäden nach Elektro-
notherapie beim Mammakarzinom. Strahlentherapie 139, 684-694
(1970)
- 27) Fuchs, G.: Zur Frage der pränatalen Strahlenbelastung und
ihrer Auswirkung im Kindesalter. Radiobiol. Radiotherapia
(Berlin) 9, 125-133 (1968)
- 28) Geffert, K.: In welchem Maße sind die Röntgenstrahlen für
die Entstehung bösartiger Erkrankungen im Kindesalter verant-
wortlich? I. Morphologische Veränderungen an Handskelettauf-
nahmen leukämischer Kinder. Strahlentherapie 135, 670-674
(1968)
- 29) Giannardi, G., F. Pistocchi, R. Masi, S. De Marzi, G. Capelli:
La malattia polmonare postradioterapica. Nunt. radiol.
(Firenze) 34, 1111-1124 (1968)
- 30) Gimes, B.: Die Strahlenpneumonitis als Komplikation der
Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms. Fortschr. Röntgen-
str. 108, 638-643 (1968)

- 31) Graham, J.B.: Vaginal fistulas following radiotherapy. Surg. Gynec. Obstet. 120, 1019-1930 (1965)
- 32) Grimm, G.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die radiogene Knochenschädigung am Kieferapparat. Leipzig, 1971
- 33) Hatfield, P.M., M.D. Schulz: Postirradiation sarcoma. Including 5 cases after X-ray therapy of breast carcinoma. Radiology 96, 593-602 (1970)
- 34) Hempelmann, L.H.: Neoplasms in youthful populations following X-ray treatment in infancy. Environmental Research 1, 338-358 (1967)
- 35) Hilgarth, M.: Strahlenveränderungen am normalen und atypischen Plattenepithel der Zervix uteri. Med. Laboratorium 23, 185-188 (1970)
- 36) Hoffbrand, B.I., P.M.S. Gillam, P.J.B. Heaf: Effect of chronic bronchitis on changes in pulmonary funktion caused by irradiation of the lungs. Thorax 20, 303-308 (1965)
- 37) Jeanmart, L., A. Bollaert, J. Dagnelie, J. F. Hanssens, Limbosch, A. Domb: Les aspects radiologiques des colites post-radiothérapiques. J. belge Radiol. 53, 429-436 (1970)
- 38) Kaplan, H.S., M.A. Bagshaw: Radiation hepatitis: Possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy. Radiology 91, 1214-1220 (1968)
- 39) Kastratović, M., W. Rödl: Zur Prophylaxe und Therapie der Radiodermatitis bei der postoperativen Bestrahlung nach Mamma-Ablatio. Fortschr. Med. 89, 889-891 (1971)
- 40) Klostermann, G.F.: Röntgenfolgen an der Haut nach Hämangiom-bestrahlung. Strahlentherapie 130, 205-218 (1966)

- 40a) Konstantinov, D., T. Marowski: Strahlenschädigung des Skeletts nach Röntgentherapie. *Folia med. (Sofia)* 9, 298-303 (1967)
- 41) Kopp, H., F. Reymann: Fortgesetzte Untersuchungen von Spätschäden nach dermatologischer Strahlentherapie. *Z. Haut- und Geschlechtskrankh.* 42, 349-354 (1967)
- 42) Kozlova, A.V.: Conditions of the development of radiation cancer. An analysis of 38 observations (russisch). *Med. Radiol. (Moskau)* 14 (Nr. 5), 3-12 (1969)
- 43) Kriegel, H.: Embryonale und fetale Strahlenschäden. *Fortschr. Strahlenschutz* 10, 72-80 (1970)
- 44) Kümper, H.J., W. Penning: Die "radiogene Cystitis". *Urologe, B*, 10, 277-280 (1970)
- 45) Laissue, J., B. Roos, H. Cottier: Strahlenschädigung des Stützgewebes und der Muskulatur im wachsenden Organismus. In H. Opitz, F. Schmid (Hrsg.): *Handb. Kinderheilk.* (Berlin u.a.) 6, 487-495 (1967)
- 46) Lane, D.: Irradiation gastritis simulating carcinoma. *Med. J. Aust.* 57, II, 576-577 (1970)
- 47) Laugier, A., M. Schlienger, R. Le Fur, F. Eschwege: La prévention des radiolésions digestives. *Sem. Hôp. (Paris)* 44, 449-455 (1968)
- 48) Lenz, P., R. Meridies, W. Schmitz: Urologische Behandlung von Schäden an der Harnblase nach gynäkologischer Strahlentherapie. *Z. Urol.* 63, 411-416 (1970)
- 49) Léonard, A.: Effets des radiations sur l'homme. III. Les conséquences d'une irradiation prénatale. *J. belge Radiol.* 51, 152-157 (1968)

- 50) Lissner, J.: Komplikationen bei Anwendung ionisierender Strahlen. In R. Heintz (Hrsg.): Erkrankungen durch Arzneimittel. (Stuttg.), 531-544 (1966)
- 51) Luger, A.: Strahlenschäden nach Hämangiombehandlung. Z. Haut- und Geschlechtskrankh. 40, 421-441 (1966)
- 52) Maier, I.: Maligne Entartung bestrahlter juveniler Larynxpapillome. Z. Laryng. Rhinol. 47, 862-869 (1968)
- 53) Mancini, A.M., V. Tison: Late effects of human lung irradiation in some disreactive conditions. Strahlentherapie 137, 685-693 (1969)
- 54) Marczinkowski, N.: Szintigraphische, anatomische und histologische Befunde nach Teilbestrahlung der Leber mit schnellen Elektronen. Strahlentherapie 137, 267-276 (1969)
- 55) Mason, G.R., P. Dietrich, G.W. Friedland, G.E. Hanks: The radiological findings in radiation-induced enteritis and colitis. A review of 30 cases. Clin. Radiol. (Edinb.) 21, 232-247 (1970)
- 56) Matsuda, T., T. Miura: The roentgenographic changes of lung following electron therapy of the breast cancer (japanisch). Nippon Acta radiol. 30, 1137-1145 (1971)
- 57) Medvey, W., W. Szymczyk: Strahlenschäden des Rektums nach Kollumkarzinomtherapie mit modifizierter Pariser Methode. Radiobiol. Radiotherapia (Berlin) 7, 693-697 (1966)
- 58) Minnigerode, B., J. Haubrich: Sarkomähnliche Strukturmodifikation eines Kehlkopfkarcinoms als somatisch-stochastischer Strahleneffekt. Z. Laryng. Rhinol. 46, 695-700 (1967)

- 59) Mitrov, G., I. Angelova, G. Velev, S. Sultanov: Therapeutic roentgen cancer of the skin (bulgarisch). Rentgenol. i Radiol. (Sofia) 10, 184-188 (1971)
- 60) Möller, C., L. Mellin: Klinischer Verlauf bei schwerer radiogener Dick- und Mastdarmläsion. Ann. Chirurg. Gynaec. Fenniae (Helsinki) 57, 551-556 (1968)
- 61) Muller, J.H.: Complications vésicales éventuelles après radiothérapie des cancers génitaux de la femme. Urol. Int. (Basel) 21, 437-443 (1966)
- 62) Newcombe, H.B.: Genetic effects of ionizing radiations. 5. Human studies. Handb. med. Radiologie (Berlin u.a.) 2 (Teil 1), 594-598 (1966)
- 63) Niklas, K., F. Wachsmann: Strahlenschäden und Strahlenunfälle in Röntgenbetrieben. Radiologe 6, 332-338 (1966)
- 64) Notter, G., D. Lindell, K.J. Vikterlöf: Strahlenreaktion in Lungen und Pleura beim Mammakarzinompatienten. Fortschr. Röntgenstr. 112, 571-584 (1970)
- 65) Pačes, V., M. Klímová: Renal changes after direct irradiation of the kidney in man. Urol. int. (Basel) 21, 511-519 (1966)
- 66) Poyton, H.G.: The effects of radiation on teeth. Oral. Surg. 26, 639-646 (1968)
- 67) Pupato, F.: Die Blasenkomplikationen nach Bestrahlungen im Bereiche des kleinen Beckes. Urol. int. (Basel) 21, 393-436 (1966)
- 68) Rotte, K.: Ulkus und Fistel als Komplikationen an Blase und Rektum bei der Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms. Zbl. Gynäk. 90, 1149-1159 (1968)

- 69) Sagerman, R.H., J.R. Cassady, P. Tretter, R.M. Ellsworth: Radiation induced neoplasia following external beam therapy for children with retinoblastoma. Amer. J. Roentgenol. 105, 529-535 (1969)
- 70) Sakamoto, Y., T. Kasuga, T. Ohata, T. Watanabe, F. Nakanishi, K. Kiyono, H. Fujimori, T. Yokoyama: Hepatic injury following irradiation (japanisch). Nippon Acta radiol. 30, 120-130 (1971)
- 71) Sassi, P., E. Cecchetti: La parotidopatia da irradiazione. II. Considerazioni radiobiologiche e cliniche. Otorinolaring. 36, 268-293 (1968)
- 72) Schier, J.: Strahlenschädigung des Darms mit Ileuskomplika-tionen. Therapiewoche 20, 1261-1265 (1970)
- 73) Schirren, J.M.: Tiefe Trichophytie nach Röntgenbestrahlung. Ein Beitrag zur Pathogenese der Dermatomykosen. Hautarzt 19, 363-365 (1968)
- 74) Schulte-Brinkmann, W.: Dosisprobleme bei Strahlenschäden des Menschen. Med. Welt, N. F. 17, 1567-1575 und 1581-1582 (1966)
- 75) Schulte-Brinkmann, W.: Zur Frage teratogener Fruchtschäden durch Röntgendiagnostik. Dtsch. med. Wschr. 91, 2209-2212 (1966)
- 76) Sell, A., T. Skov Jensen: Acute gastric ulcers induced by ra-diation. Acta radiol. (Stockh.) Ther. Phys. Biol. 4, 289-297 (1966)
- 77) Senn, A., P. Lunsgaard-Hansen: Diagnose und Therapie der Be-strahlungsschäden am Gastrointestinaltrakt. Schweiz. med. Wschr. 56, 1015-1020 (1956)

- 78) Simay, A., A. Szabó: Durch Rasterbestrahlung bedingte ungewöhnliche Lungenfibrose in Boeck-Sarkoidose. Beitr. klin. Tuberk. 135, 111-115 (1967)
- 79) Solheim, Ö.P.: Bone sarcomas following external irradiation. Acta radiol. (Stockholm). Ther. Phys. Biol. 6, 197-201 (1967)
- 80) Strietzel, M., H.-J. Eberhardt: Spätschäden nach Strahlentherapie bösartiger Tumoren im Kindesalter. I. Spätfolgen nach Bestrahlung von Nierengeschwülsten. Radiobiol. Radiotherap. (Berlin) 11, 251-263 (1970)
- 81) Strockbine, M.F., J.E. Hancock, G.H. Fletcher: Complications in 831 patients with squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix treated with 3000 rads or more whole pelvis irradiation. Amer. J. Roentgenol. 108, 293-304 (1970)
- 82) Swyngedauw, J., A. Lequint, M. Madelain, A. Demaille, J.C. Brice: Les radiolésions osseuses après traitement des cancers mammaires et pelviens. J. Radiol. Electrol. 51, 609-616 (1970)
- 83) Sylvén, B., K.J. Vikterlöf, L.-B. Schnürer: Gastric ulceration following cobalt teletherapy. Estimation of the tolerance dose. Acta radiol. (Stockh.) Ther. Phys. Biol. 8, 183-188 (1969)
- 84) Szántó, D.: Pränatale Strahlenschädigung des Knochensystems durch ionisierende Strahlen. Fortschr. Röntgenstr. 10, 886-889 (1969)
- 85) Takahashi, S., T. Kitabatake: Skin and neck cancer following radiation therapy for benign diseases. Tohoku J. exp. Med. 84, 349-359 (1965)

- 86) Teschendorf, W.: Ganzkörper- und Abschnittsbestrahlung beim Menschen. Handb. med. Radiol. (Berlin u.a.) 16 (Teil 1), 361-407 (1970)
- 87) Toledo, T.M., R.C. Harper, R.H. Moser: Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. Amer. intern Med. 74, 87-91 (1971)
- 88) Viguié, R.: Les accidents digestifs des radiations ionisantes. Méd. et Hyg. 26, 991-993 (1968)
- 89) Vizkelety, J.: Zur Strahlenschädigung der Harnblase nach Radiumbehandlung des Portiokarzinoms. Z. Urol. 60, 433-435 (1967)
- 90) van Nes, C.P.: Impaired skeletal development following X-ray or radium therapy in children (holländisch). Ned. T. Geneesk. 110, 1904-1911 (1966)
- 91) Wachsmann, F., S. Kallert: Strahlentherapeutische Dosimetrie. Handb. med. Radiol. (Berlin u.a.) 16 (Teil 1), 531-613 (1970)
- 92) Watanabe, K., M. Okazaki, J. Takeshita, K. Onizuha, K. Tsuru: Changes in the lungs following postoperative radiation therapy of cancer of the breast (japanisch). Nippon Acta radiol. 28, 392-399 (1968)
- 93) Weise, W., G. Reichel: Fistelhäufigkeit nach empirisch durchgeführter Radiumdosierung. Zbl. Gynäk. 90, 494-500 (1968)
- 94) Wentz, W.B., J.W. Reagan: Clinical significance of postirradiation dysplasia of the uterine cervix. Amer. J. Obstet. Gynec. 106, 812-817 (1970)

- 95) Wöllgens, P., H.J. Albrecht, I. Petschen: Ergebnisse nukleomedizinischer Nierendiagnostik nach therapeutischen Strahlendosen im Nierenparenchym bei Malignomkranken. Fortschr. Röntgenstr. 114, 415-421 (1971)
- 96) Zachau-Christiansen, B.: Røntgenbestrålende kvinders afkom. En efterundersøgelse. (Kopenhagen), Ugeskr. Laeg. 139, 279-286 (1967)
- 97) Zwicker, H., R. Felix, M. Thelen: Die radiogene Embryopathie. Strahlentherapie 142, 37-43 (1971)

T E I L I I : Ü b e r n o m m e n e L i t e r a t u r z i t a t e

Die Ziffern nach jedem der folgenden Literaturhinweise bezeichnen diejenigen Arbeiten in Teil I des Literaturverzeichnis, aus denen das jeweilige Literaturzitat übernommen wurde.

- 98) Albert, R.W., W.R. Newman, L.K. Alpert: The tumorigenic action of yttrium-91 beta rays on rat skin. Radiat. Res. 11, 431 (1959) - zit. nach 15)
- 99) Albrecht, K.F.: Das Röntgenulcus der Blase und seine Heilungsaussichten. Langenbecks Arch. klin. Chir. 289, 692-695 (1958) - zit. nach 67)
- 100) Bate, D., R.J. Guttmann: Changes in lung and pleura following two-million-volt therapy for carcinoma of the breast. Radiology 69, 372-383 (1957) - zit. nach 22)

- 101) Baikowa, V.S.: The influence of therapeutic radioionine on the kidney function. Med. Radiol. (Moskau) 9, 56-64 (1964) - zit. nach 50)
- 102) Barth, G.: zit. in F. Wachsmann, G. Barth: Die Bewegungsstrahlung Stuttgart 1959 - zit. nach 63)
- 103) Becker, J., H. Kuttig: Strahlentherapie 108, 17 (1959) - zit. nach 22)
- 104) Becker, J., K. zum Winkel: Anwendung der Strahlenheilkunde auf dem HNO-Gebiet. In Berendes et al. (Hrsg.): Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Stuttgart, 1964 - zit. nach 52)
- 105) Borgström, K.E., I. Gynning: Roentgenographic changes in the lungs and vertebrae following intense rotation roentgen therapy of esophageal cancer. Acta radiol.(Stockh.) Ther. Phys. Biol. 47, 281-288 (1957) - zit. nach 5)
- 106) Bozzetti, L.P. et al.: Degenerative changes in the pelvic ganglia following betatron irradiation. Neurology (Minneap.) 13, 788-792 (1963) - zit. nach 67)
- 107) Brizzee, K.R.: J. Neuropath. exp. Neurology 24, 584 (1967) - zit. nach 43)
- 108) Brizzee, K.R., L.A. Jacobs, C.J. Bench: Radiat. Res. 31, 415 (1967) - zit. nach 43)
- 109) Buie, L.A., G.E. Malmgren: Factitial proctitis: A justifiable lesion observed in patients following irradiation. Internat. Clin. 3, 68 (1930) - zit. nach 60)
- 110) Capps, F.C.W.: Treatement of papilloma of the larynx. Ann. Otol. (St. Louis) 66, 926-938 (1957) - zit. nach 52)

- 110a) Crigler: Die Frau neigt mehr zu Bestrahlungsreaktionen als der Mann. South. M. J. 52, 1091-1099 (1959) - zit. nach 67)
- 111) Chaoul, H.: Festlegung der Bedingungen der Röntgennahbestrahlung und ihre Abgrenzung gegenüber anderen, nach ähnlichen Zielen strebenden Behandlungsmethoden. Strahlentherapie 52, 5333 (1937) - zit. nach 51)
- 112) Chaoul, H., F. Wachsmann: Die Nahbestrahlung. Stuttgart, 1953 - zit. nach 2)
- 113) Chapman, W.H.: Radiat. Res. 2, 502 (1955) - zit. nach 43)
- 114) Chu, F.C.H., R. Phillips, J.J. Nickson, J.G. McPhee: Pneumonitis following radiation therapy of cancer of the breast by tangential technique. Radiology 64, 642-654 (1955) - zit. nach 22)
- 115) Coliez, R.T., J.M. Dutreix, M. Tubiana, A. Larmignat: J. Radiol. Electrol. 38, 1134 (1957) - zit. nach 4)
- 116) Concannon, J.P., A. Edelmann, J.C. Frich, G. Kunkel: Localized "radiation hepatitis" as demonstrated by scintillation scanning. Radiology 89, 136-139 (1967) - zit. nach 38)
- 117) Cottier, H.: Strahlentherapie 100, 385-398 (1956) - zit. nach 22)
- 118) Counciller, V.S., J.S. Welch: Classification and etiology of genitourinary fistula. In A. F. Youssef: Gynaecological Urology. (Springfield) 171 (1960) - zit. nach 67)
- 119) Coutard, H.: Zusammenfassung der Grundlagen der röntgentherapeutischen Technik der tiefgelegenen Krebse. Strahlentherapie 37, 50-58 (1930) - zit. nach 15)

- 120) Cova, P., A. Maestro, G. Tosi: In: Symposium on high-energy electrons. Montreux, 1964 - zit. nach 26)
- 121) Desjardins, A.U.: Amer. J. Roentgenol. 28, 701 (1932) - zit. nach 22)
- 122) Devik, F.: Studies on cell population kinetics of X-irradiated and shielded mouse epidermis by autoradiography after administration of tritiated thymidine. Acta path. microbiol. scand. 148 (Suppl.), 35 (1961) - zit. nach 21)
- 123) Diethelm, L.: Strahlentherapie 109, 268 (1959) - zit. nach 1)
- 124) Dyroff, R., A. Siegert: Röntgen- und Radiumbehandlung in der Gynäkologie. In L. Seitz, A. Amreich (Hrsg.): Biologie und Pathologie des Weibes. (Berlin u.a.) 3, (1955) - zit. nach 67)
- 125) Eger, W., A. Gregl: Die Strahlenpneumonitis. Stuttgart 1965 - zit. nach 30)
- 126) Engelstad, R.B.: Über die Wirkungen der Röntgenstrahlen auf die Lungen. Acta radiol. (Stockh.) Ther. Phys. Biol. 19 (Suppl.) (1934) - zit. nach 22), 64)
- 127) Engelstad, R.B.: Strahlentherapie 52, 299-306 (1935) - zit. nach 30)
- 128) Fedorov (1962) - zit. nach 66)
- 129) Fisher, W.D., M.L. Voorhess, L.I. Gardener: Congenital hypothyreoidism in infant following maternal J¹³¹ therapy. J. Pediatr. (St. Louis) 62, 132-146 (1963) - zit. nach 27)

- 130) Fletcher, G.H., T.C. Brown, F.N. Rutledge: Clinical significance of rectal and bladder dose measurements in radium therapy of cancer of uterine cervix. Amer. J. Roentgenol. 79, 421- 450 (1958) - zit. nach 81)
- 131) Ford, D., J.C. Paterson, W.L. Treutling: J. Nat. Inst. Cancer 22, 1093 (1959) - zit. nach 27)
- 132) Fransen, V.A., G. Stakemann: The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy: Hormone excretion in pregnancy with anencephalic foetus. Acta endocrinol. 38, 383-391 (1961) - zit. nach 9)
- 133) Friedman, M.: Injuries produced by doses exceeding tolerance. In: U.S. Atomic Energy Commission: Roentgen, rads and riddles. A symposium on supervoltage radiation therapy. (Washington) 217 (1959) - zit. nach 23), 76), 83)
- 134) Frischbier, H.-J., H. Kuttig: Strahlentherapie 120, 512 (1963) - zit. nach 22), 26)
- 135) Garrett, M.: Eight further cases of radiation induced cancer. Brit. med. J. (1959), I, 1329-1331 - zit. nach 15)
- 135a) Gauwerky, F.: Strahlentherapie 113, 325 (1960) - zit. nach 6)
- 136) Gillam, P.M.S., P.J.D. Heaf, B.I. Hoffbrand, G. Hilton: Chronic bronchitis and radiotherapy of the lung. Lancet 1, 1245-1248 (1964) - zit. nach 10), 36)
- 137) Gish, J.R., E.O. Coates, L.A. DuSault, H.P. Doub: Pulmonary radiation reaction: a vital-capacity and time-dose study. Radiology 73, 679-683 (1959) - zit. nach 5), 10), 22)
- 138) Gowing: Pathologic changes in bladder following irradiation. Brit. J. Radiol. 33, 484-487 (1960) - zit. nach 67)

- 139) Greenberger, N.J., K.J. Isselbacher: Malabsorption following radiation injury to the gastrointestinal tract. Amer. J. Med. 36, 450-456 (1964) - zit. nach 50)
- 140) Held, F.: Strahlenschäden nach der Behandlung kindlicher Haemangiome mit Röntgen-Nahbestrahlung. Kongreßber. 1. Tagg. med. wiss. Gesellsch. Röntgenol. DDR. (Leipzig), 352 (1957) - zit. nach 2)
- 141) Ingelman-Sundberg, A.: Rectal injuries following radium treatment of cancer of the cervix uteri. Acta radiol. 64 (Suppl.) (1949) - zit. nach 60)
- 142) Ingold, J.A., G.B. Reed, H.S. Kaplan, M.A. Bagshaw: Radiation Hepatitis. Amer. J. Roentgenol. 93, 200-208 (1965) - zit. nach 38), 54)
- 143) Jacobsen, L.: Low dose X-irradiation and teratogenesis. Kopenhagen, 1968 - zit. nach 43)
- 144) Jennings, F.L., A. Arden: Acute radiation effects in the esophagus. Arch. Path. 69, 407-412 (1960) - zit. nach 15)
- 145) Johnson, P.M., F.M. Grossman, H.L. Atkins: Radiation induced hepatic injury: Its detection by scintillation scanning. Amer. J. Roentgenol. 99, 453-462 (1967) - zit. nach 38), 54)
- 146) Joyet, S., K. Hohl: Die biologische Hautreaktion in der Tiefentherapie als Funktion der Feldgröße. Ein Gesetz der Strahlentherapie. Fortschr. Röntgenstrahlen 82, (1955), 387 - zit. nach 2)
- 147) Kepp, R.: Klinische Erfahrungen mit dem Körperhöhlenrohr bei Bestrahlung des Collumcarcinoms. Zbl. Gynäk. 69, 333 (1947) - zit. nach 2)

- 148) Kojima, K., S. Kitamura, K. Watanabe, A. Matsukawa: Acta Path. Jap. 9 (Suppl.), 951 (1959) - zit. nach 53)
- 149) Kolár, J., V. Bek: Strahlentherapie 111, 561 (1960) - zit. nach 40)
- 150) Kottmeier, H.L.: Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. Amer. J. Obst. Gyn. 88, 854 (1964) - zit. nach 31)
- 151) Kremser, K.: Zbl. Chir. 84, 1146-1156 (1959) - zit. nach 30)
- 152) Künlen, H.: Hautarzt 13, 220 (1962) - zit. nach 63)
- 153) Kurohara, S.S.: Radiology 89, 129 (1967) - zit. nach 54)
- 154) Kuttig, H., G. Weitzel: Geschwülste des Gastro-Intestinaltraktes und der extraintestinalen Organe. In J. Becker, G. Schubert (Hrsg.): Die Supervolttherapie (Stuttgart), 402-422 (1961) - zit. nach 1)
- 154a) Langreder, W.: Die radiogenen Schäden des Harntrakts und ihre Verhütung. Wiss. Z. Humboldt. Univ. Math. Nat. R. 12, 173-174 (1963) - zit. nach 67)
- 155) Leach, J.E.: Abnormal pulmonary physiology as a result of chronic irradiation pleuropulmonitis: A preliminary report. Amer. J. Roentgenol. 50, 772-778 (1943) - zit. nach 5), 22)
- 156) Loughheed, M.N., G.H. Maguire: Irradiation pneumonitis in the treatment of carcinoma of the breast. J. Canad. Ass. Radiol. 11, 1-10 (1960) - zit. nach 30), 50)
- 157) MacMahon, B., M.A. Levy: New Engl. J. Med. 270, 1082 (1964) - zit. nach 28)

- 158) Majoros, M., K.G. Devine, E.M. Parkhill: Malignant transformation of benign laryngeal papillomas in children after radiation therapy. Surg. Clin. N. Amer. 43, 1049-1061 (1963) - zit. nach 52)
- 159) Mechling, R.S.: Diskussion zu L.E. Sherman: A reevaluation of the factitious proctitis problem. Amer. J. Surg. 80, 773 (1954) - zit. nach 60)
- 160) Morczek, A.: Einfluß der Röntgenbestrahlung auf die Eisenresorption durch den Verdauungstrakt. IX. Int. Kongr. Radiol., München (1959) - zit. nach 15)
- 161) Moss, W.T.: Therapeutic radiology (St. Louis), 208 (1965) - zit. nach 10)
- 162) Muth, H.: Behandlungsergebnisse des Genitalmalignoms. Bericht über die Jahre 1924 bis 1955. Geburtsh. Frauenheilk. 21, 582-601 (1961) - zit. nach 67)
- 163) Muth, H., E. Oberhausen: Radiologe 2, 361 (1962) - zit. nach 74)
- 164) Nash, D.: Proc. Penn. Acad. Sci. 35, 103 (1961) - zit. nach 43)
- 165) Neumeister, K., J. Pfeiffer, J. Zaméčnik: Die Behandlung der akuten intestinalen Strahlenreaktionen bei Telekobalt- und Radiumbestrahlungen. Rad. Biol. Ther. 7, 565 (1966) - zit. nach 60)
- 166) Notter, G., N.E. Ranudd: Treatment of malignant testicular tumours. Acta radiol. (Stockh.). Ther. Phys. Biol. 2, 273 (1964) - zit. nach 76)
- 167) Oeser, H.: Die Strahlenbehandlung des endolaryngealen Karzinoms. Strahlentherapie 73, 361 (1943) - zit. nach 58)

- 168) Ogata, K., K. Hizawa, M. Yoshida, T. Kitamuro, G. Agaki, K. Kagawa, F. Fukada: Hepatic injury following irradiation - a morphologic study. Tokushima J. exper. Med. 9, 240-251 (1963) - zit. nach 38), 54)
- 169) Oliver, R.: Theoretical implications of cell survival data in relation to fractionated radiotherapy treatments. Brit. J. Radiol. 36, 178 (1963) - zit. nach 21)
- 170) O'Neill, A., R.M. Cunningham, L. Cudkowicz: Canad. med. Ass. J. 90, 484 (1964) - zit. nach 22)
- 171) Palmer, E.D.: The gastroscopic picture in postirradiation gastritis. Amer. J. Roentgenol. 60, 360 (1948) - zit. nach 76)
- 172) Patten, S.F., J.W. Reagan, M. Obenauf, L.A. Ballard: Cancer 16, 173 (1963) - zit. nach 94)
- 173) Pendergrass, E.P.: Adenocarcinoma of the right breast and osteogenic sarcoma of the right third rib in a patient who did not receive postoperative radiation. Cancer 22, 644-649 (1968) - zit. nach 33)
- 174) Pessel - zit. nach 14) (S. 388 im Text)
- 175) Phillips, T.L., G.E. Sheline: Bone sarcomas following radiation therapy. Radiology 81, 992-996 (1963) - zit. nach 33), 79)
- 175a) Rajewsky, B.: Strahlendosis und Strahlenwirkung. Stuttg. 1956 - zit. nach 52)
- 176) Rausch, L., W. Koch, G. Hagemann: Strahlenbehandlung und Strahlenbiologie. Strahlentherapie 55 (Sonderband), 198 (1964) - zit. nach 6)

- 177) Requarth, W., S. Roberts: Intestinal injuries following irradiation of pelvic viscera for malignancy. Arch. Surg. 73, 682 (1956) - zit. nach 60)
- 178) Ries-Breitner: Strahlenbehandlung in der Gynäkologie. Berlin u.a., 1959 - zit. nach 63)
- 179) Rubin, P.: In: Dynamic classification of bone dysplasia. (Chicago/Illinois) 297-303 (1964) - zit. nach 34)
- 180) Rubin, P., R.B. Duthie, L.W. Young: Radiology 79, 539-559 (1962) - zit. nach 80)
- 181) Rubin, P., A. Rylansky, A. Dutton: Incidence of pelvic malignancies following irradiation for benign gynaecologic conditions. Amer. J. Roentgenol. 85, 503-514 (1961) - zit. nach 19)
- 182) Rugh, R.: Response of the nervous system to ionizing radiations, Intern. symposium. Chicago/Illinois, 1960 - zit. nach 43)
- 183) Rugh, R., L. Duhamel, L. Skaredoff: Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 121, 714 (1966) - zit. nach 43)
- 184) Rugh, R., L. Duhamel, L. Skaredoff, C. Somogyi: Atompraxis 12, 468 (1966) - zit. nach 27)
- 185) Russel, L.B.: zit. nach W. Moos: Therapeutic Radiology. St. Louis, 1960 - zit. nach 27)
- 186) Sabanas, A.O., D.C. Dahlin, D.S. Childs, J.C. Irving: Cancer 9, 528 (1956) - zit. nach 24)
- 187) Schull, Nell (1958) - zit. nach 62)

- 188) Schweigert, M., A. Reuss, H.-J. Maurer: Strahlentherapie 97, 430 (1955) - zit. nach 67)
- 189) Seelentag, W., E. Seelentag-Lupp, E. Klotz: Strahlentherapie 111, 435 (1960) - zit. nach 74)
- 190) Semagin, V.N.: Rad. biol. ther. 7, 55 (1966) - zit. nach 27)
- 191) Shute, E.V.: Summary (Shute Inst.) 14, 31 (1962) - zit. nach 19)
- 192) Shute, E.V.: J. Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth 70, 833 (1963) - zit nach 19)
- 193) Stewart, A., J. Webb, D. Giles, D. Hewitt: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero: Preliminary communication. Lancet 2, 447 und 573 (1956) - zit. nach 27), 34), 74)
- 194) Sutton, M.: The funktional effect of pulmonary irradiation. Brit. med. J. 2, 838-841 (1960) - zit. nach 22)
- 195) Tison, V., G. Baruzzi: im Druck - zit. nach 53)
- 196) Tischer, H.: Anwendbarkeit der kombinierten intravaginalen Kleinraumbestrahlung bei Genitalcarcinomen. Wien. med.Wschr. (1951), S. 352 - zit. nach 2)
- 197) Todd, T.F.: Rectal ulceration following irradiation treatment of carcinoma of the cervix uteri; pseudocarcinoma of the rectum. Surg. Gynec. Obst. 67, 617 (1938) - zit. nach 60)
- 198) Twombly, G.H. et al.: Amer. J. Roentgenol. 68, 779 (1952) - zit nach 93)
- 199) Usselman, J.A.: J. Nucl. Med. 6, 353 (1965) - zit. nach 54)

- 200) Usselman, J.A.: Liver scanning in the assessment of liver damage from therapeutic external irradiation. J. Nuclear Med. 7, 761-772 (1966) - zit. nach 38)
- 201) Vaeth, J.M., S.H. Levitt, M.D. Jones, C. Holtfreter: Radiology 79, 560-568 (1962) - zit. nach 80)
- 202) Vorhauer, U., G. Lehnert: Röntgenblätter 19, 106-120 (1966) - zit. nach 80)
- 203) Wallace, D.M.: "Nekrotisierende Arteriolitis" nach Bestrahlung der Blase. Brit. J. Urol. 26, 364 (1954) - zit. nach 67)
- 204) Warren, S., O. Gates: Radiation pneumonitis: Experimental and pathologic observations. Arch. Path. 30, 440-460 (1940) - zit. nach 5), 22)
- 205) Warren, S., J. Spencer: Radiation reaction in lung. Amer. J. Roentgenol. 43, 682-701 (1940) - zit. nach 10), 30)
- 206) Whitehouse, W.M., I. Lampe: Osseous damage in irradiation of renal tumors in infancy and childhood. Amer. J. Roentgenol. 70, 721-729 (1953) - zit. nach 45), 80)
- 207) Wiskemann, A.: Diskussion zum 2. Hauptthema der Versammlung Nordwestdeutscher Dermatologen 1961. Derm. Wschr. 148, 332 (1963) - zit. nach 51)
- 208) Wolfram, S.: Strahlentherapie der Hautkrankheiten. In A. Wiedmann (Hrsg.): Wiener Beiträge zur Dermatologie. (Wien u.a.) 5 (1956) - zit. nach 51)
- 209) Wood, I.J., M. Ralston, G.R. Kurrle: Irradiation injury to gastro-intestinal tract: Clinical features, management and pathogenesis. Aust. Ann. Med. 12, 143 (1963) - zit. nach 76)

- 210) Yiannakopoulos, A., K.E. Scheer: Strahlentherapie 100, 165
(1956) - zit. nach 4)
- 211) Zollinger, H.U.: Die Dysorose. Schweiz. med. Wschr. 75, 777-
780 (1945) - zit. nach 15)

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	<u>Seite</u>
1) Zwei Zellsysteme gleicher Strahlensensibilität, aber unterschiedlicher Proliferationsrate. Die Anzahl der langsamer proliferierenden Zellen wird von Bestrahlung zu Bestrahlung gegenüber der stärker proliferierenden Population vermindert. Nach OLIVER (169).	15
2) Die Gewebstoleranz größerer strahlenexponierter Hautfelder in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdauer, dargestellt an verschiedenen Schädigungsgraden im Rahmen der Frühreaktion. Nach STRANDQUIST, WACHSMANN und DIMOTSIS aus NIKLAS und WACHSMANN (63).	16
3) Tiefendosiskurven in Wasser für verschiedene Strahlenenergiebereiche. Nach LISSNER (50).	18
4) Tiefendosiskurven in Plexiglas für verschiedene Elektronenenergien. Nach LISSNER (50).	19
5) Stoffwechselaktive Zellen der Epidermis der Maus nehmen radioaktiv markiertes Thymidin auf und stellen sich damit automikroradiographisch dar. Bevorzugte Aktivität findet sich an den Grenzen der bestrahlten Felder 5 bzw. 6 bzw. 7 Tage nach einer Einzelexposition von 2700 R. Nach DEVIK (122).	26
6) Differentialdiagnose der Strahlenfibrose gegenüber anderen Formen pulmonaler Fibrose in schematischer Darstellung. Nach RÄSSLER und BUCHWALD (1).	50

- 7) Schema der Histogenese verschiedener Formen der Strahlenpneumonitis: Frühreaktion, normale Fibrose, alveolar-exsudative Form der Fibrose. Nach MANCINI und TISON (53). 51
- 8) Abnahme der Diffusionskapazität nach Strahlentherapie unter chronischer Bronchitis. Nach HOFFBRAND et al. (36). 58
- 9) Ringförmige Entkalkungszone am Zahnhals von Schneidezähnen im Sagittal- und Frontalschnitt. Schema nach POYTON (66). 62
- 10) Nierentoleranzkurven. Auswirkung der Zeitdauer fraktionierter Bestrahlung auf die Dosishöhe der Toleranzgrenze. Nach WÖLLGENS, ALBRECHT und PETSCHEN (95). 78
- 11) Dosisabhängige Funktionseinschränkung bestrahlter Nieren. Nach WÖLLGENS, ALBRECHT und PETSCHEN (95). . 81
- 12) Ausbildung eines vesico-ureteralen Refluxes durch Schädigung der Blasenwand. Nach PUPATO (67). 86
- 13) Prozentuale Häufigkeit von Fruchtschäden in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Konzeption und Bestrahlung. Einmalige Strahlenexposition von Mäuseembryonen mit 200 R. Nach RUSSEL (185). 92
- 14) Häufigkeit von Mißbildungen der Halswirbelsäule von Mäuseembryonen am 8. Tag post conceptionem in Abhängigkeit von der Strahlendosis. Nach JACOBSON (143). 95

15) Durchschnittsgewichte männlicher und weiblicher Mäuse in der postnatalen Lebensphase nach in-utero- Bestrahlung an den einzelnen Tagen der Gestation. Nach RUGH (183).	96
---	----

V E R Z E I C H N I S D E R T A B E L L E N

1) Toleranzdosen normaler Gewebe. Nach FRIEDMAN (133). .	17
2) Klinische Symptome der Blasenkomplikation. Nach PUPATO (67).	84
3) Natürliche Strahlenbelastung des Menschen. Nach MUTH und OBERHAUSEN (163).	102
4) Mittlere männliche Gonadendosen in der Röntendiag- nostik. Originalmessungen von SEELENTAG et al. (189), sowie SCHULTE-BRINKMANN (74).	102

Herrn Prof. Dr. J. Lissner danke ich für
die Überlassung des Themas,
Herrn Dr. G. Parrisius, für die immer
bereitwillige Beratung und Mithilfe.

Lebenslauf

Am 12. August 1948 wurde ich als Sohn des Kinderarztes Dr. med. habil. Harald Thomas und seiner Frau Helga Thomas, geb. Bock, in Leipzig geboren und wuchs zusammen mit drei jüngeren Geschwistern auf.

1958 siedelten wir in die Bundesrepublik über. Nach Schulbesuchen in Leipzig, Königstein/Taunus, Dortmund, Stuttgart, Canterbury/England und wieder Dortmund erlangte ich 1967 am Staatlichen altsprachlichen Gymnasium Dortmund die Hochschulreife.

Seit 1967 studierte ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und legte dort 1975 das medizinische Staatsexamen ab. Die anschließende Medizinalassistentenzeit leistete ich ebenfalls in München.

Nach Erteilung der Approbation bin ich seit 1980 im Bereich der Inneren Medizin ärztlich tätig.

